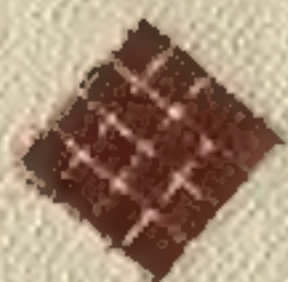


ФИЗИОЛОГИЯ  
И ФАРМАКОЛОГИЯ  
СИНАПТИЧЕСКОЙ  
ПЕРЕДАЧИ

---





АКАДЕМИИ  
НАУЧНЫЙ СОВЕТ  
И ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

ACADEMY OF SCIENCES  
SCIENTIFIC COUNCIL  
AND SUPERIOR SCHOOLS



АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ  
И ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

---

ACADEMY OF SCIENCES OF THE USSR  
SCIENTIFIC COUNCIL ON NEUROPHYSIOLOGY  
AND SUPERIOR NERVOUS ACTIVITY



PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY  
OF SYNAPTIC TRANSMISSION

PROCEEDINGS  
OF INTERNATIONAL SEMINAR  
IBRO, UNESCO

KIEV, MAY 11—23, 1970

PUBLISHING HOUSE «NAUKA»  
LENINGRAD BRANCH  
LENINGRAD • 1973



# ФИЗИОЛОГИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

МАТЕРИАЛЫ  
МЕЖДУНАРОДНОГО СЕМИНАРА  
ИБРО ЮНЕСКО

КИЕВ, 11—23 МАЯ 1970 г.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ЛЕНИНГРАД - 1973



УДК 612.815:615-092

Физиология и фармакология синаптической передачи. Материалы международного семинара ИБРО ЮНЕСКО. (Киев, 11—23 мая 1970 г.). 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 1—231.

Публикуются доклады, прочитанные крупными специалистами на учебном семинаре Международной организации по изучению мозга (ИБРО) при ЮНЕСКО (Киев, 11—23 мая 1970 г.). Рассматриваются вопросы ультрамикроскопии, физиологии и фармакологии синапсов в различных структурах — от нервной системы моллюсков до коры больших полушарий головного мозга млекопитающих.

Редакционная коллегия:

Член-корр. АН СССР **П. Г. КОСТЮК** (ответственный редактор),  
докт. биол. наук **В. И. СКОК**, докт. биол. наук **В. М. СТОРОЖУК**,  
докт. мед. наук **М. Ф. ШУБА**,  
канд. мед. наук **М. Я. ВОЛОШИН** (отв. секретарь).

Ф 0531-1100 926-72  
042(02)-73

© ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА» 1973

С 11 по 23 мая 1970 г. в Киевском институте физиологии и фармакологии Академии Наук УССР проходил семинар по изучению мозга (ИБРО) при ЮНЕСКО. Такая тема для учебного семинара была выбрана не случайно. Синаптическая передача — это один из основных процессов в жизни всех нейрофизиологов; их изучение является одной из основных задач современной физиологии. Благодаря сочетанию морфологических и функциональных методов изучения синапсов, в последние годы получены огромные успехи в понимании механизмов синаптической передачи. Сведения о синапсах, полученные в последние годы, позволяют строить более полную картину деятельности нервной системы. Особенно важным построением является понимание механизмов интеграции информации в нервной системе. В лекциях охватили основные вопросы синаптической передачи. События, происходящие в синапсе, затрагивают вопросы о строении синапсов, о роли синапсов в передаче информации, о роли синапсов в регуляции деятельности нервной системы. В книге дан критический обзор литературы по синапсам, рассмотрены основные вопросы синаптической передачи, описаны механизмы синаптической передачи, описаны механизмы синаптической передачи, описаны механизмы синаптической передачи.



## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие . . . . .	5
Ультраструктура синапсов. <i>Дж. Паппас, С. Ваксман</i> . . . . .	7
Нервно-мышечная передача. <i>Б. Л. Гинсбург</i> . . . . .	31
Нервно-мышечная передача в гладких мышцах. <i>Р. С. Орлов</i> . . . . .	56
Синаптическая передача в вегетативных ганглиях. <i>В. И. Скок</i> . . . . .	65
Природа и организация синаптических процессов в спинном мозге. <i>П. Г. Костюк</i> . . . . .	84
Внутриклеточные исследования синаптической организации головного мозга млекопитающих. <i>Д. Пурпура</i> . . . . .	113
Фармакология синаптической передачи у моллюсков. <i>Х. М. Гершенфельд</i> . . . . .	146
Фармакология синаптической передачи в спинном мозге. <i>Р. В. Райолл</i> . . . . .	177
Пространственная и временная синаптическая суммация: прямые и косвенные наблюдения. <i>Дж. Л. Герстейн</i> . . . . .	208
Рефераты . . . . .	228



## ПРЕДИСЛОВИЕ

С 11 по 23 мая 1970 г. в Киеве, в Институте физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, проходил учебный семинар Международной организации по изучению мозга (ИБРО) при ЮНЕСКО, посвященный проблемам физиологии и фармакологии синаптической передачи.

Такая тема для учебного семинара была избрана не случайно. Проблемы синаптической передачи привлекают к себе пристальное внимание всех нейрофизиологов; их изучением заняты многие ведущие физиологические лаборатории мира.

Благодаря сочетанию морфологических, физиологических и фармакологических методов изучения синаптической передачи в настоящее время получен огромный экспериментальный материал, касающийся механизмов синаптического возбуждения и торможения в самых различных нервных структурах. Сведения о природе синаптической передачи, которыми мы теперь располагаем, не только стали прочным фундаментом для понимания механизмов интегративной деятельности мозга, но и открывают неограниченные возможности для активного вмешательства в деятельность нервной системы. Поэтому организаторам семинара казалось особенно важным построить программу таким образом, чтобы обзорные лекции охватили своим содержанием наиболее современные аспекты затронутой проблемы. В качестве лекторов были приглашены ведущие специалисты, лично внесшие большой вклад в разработку проблем синаптической передачи. Собранные в настоящей книге лекции этих ученых представляют собой достаточно полную современную сводку данных по затронутому вопросу. Книга начинается с детальной морфологической характеристики синаптических структур. Рассматривается ультраструктура синапсов с химической и электрической передачей и функциональная роль различных пре- и постсинаптических образований в обоих типах синаптических контактов.

Затем рассматривается физиология синаптических процессов в образованиях возрастающей сложности — от синапсов беспозвоночных животных до коры больших полушарий головного мозга.

В книге дан критический обзор современных представлений о механизмах нервно-мышечной передачи в поперечнополосатой мускулатуре, подробно рассмотрены возможные ионные механизмы возникновения потенциалов концевых пластинок и процессы освобождения медиатора из двигательных нервных окончаний.

Специальные разделы посвящены синаптической передаче в гладких мышцах и вегетативных ганглиях. Подробно описывается природа и организация синаптических процессов в спинном мозге, в частности излагаются современные представления о механизмах пре- и постсинаптического торможения и о роли аксосоматических и аксодендритических связей спинальных нейронов.



В докладе о синаптической организации головного мозга млекопитающих детально рассмотрены закономерности формирования синаптических связей в онтогенезе, а также механизмы, лежащие в основе синхронизации нейрональной активности в коре и подкорке.

В отдельном докладе излагаются принципы современного статистического подхода к анализу синаптических взаимодействий нейронов. Речь идет о непрямых методах анализа трансформации импульсных потоков в нервных центрах. При этом обсуждаются закономерности, управляющие трансформацией синаптических последовательностей в последовательности импульсов.

Наконец, в книге представлен всесторонний обзор данных, касающихся влияния физиологически активных химических веществ на основные механизмы передачи нервного импульса в синапсах у беспозвоночных и позвоночных животных. Детально освещена нейрофармакология различных синаптических передатчиков, современные достижения в области микроэлектрофоретической аппликации химических веществ в клетку и окооклеточную среду, а также гистохимического определения локализации энзимов, связанных с синаптической передачей.

Хочется надеяться, что помещенные в настоящей книге материалы окажутся полезными как для специалистов, работающих в этой области, так и для молодых ученых, начинающих свой творческий путь. Ее издание должно способствовать выполнению одной из наиболее ответственных задач, стоящих перед ИБРО, — распространению современных достижений науки о мозге и поднятию уровня дальнейшей экспериментальной работы в этой области знаний.

Член-корр. АН СССР П. Г. Костюк

Употреблен  
ность раздела  
функциональн  
дачи сигнала от  
Уже в наибо  
была показана  
(Palay, Palade,  
Исследования  
правильность не  
Рамон Кахал и  
система состоит  
питальной сети  
дования нервной  
ранее была недо  
синаптических  
Young, 1956). В  
позволила изучи  
скопа, и дала  
между структур  
В последнее д  
тической переда  
чески различные  
ном уровне хар.

1.  
Нервные и гл  
и, согласно данн  
пространством ш  
ются в этом отн  
имеется в больш  
мембрану, созда  
логически различ  
После альдег  
плотное вещество  
можно, что веще  
Другое предполо  
роль в процессе  
ший специфичес  
единич



## УЛЬТРАСТРУКТУРА СИНАПСОВ

*Дж. Паппас, С. Ваксман*

Медицинский колледж А. Эйнштейна, США

Употребление слова «синапс» в его первоначальном смысле — поверхность раздела между нейронами (Sherrington, 1906) — подразумевало функциональную поляризацию, указывающую на односторонность передачи сигнала от клетки к клетке.

Уже в наиболее ранних электронномикроскопических исследованиях была показана структурная основа этой функциональной асимметрии (Palay, Palade, 1955; De Robertis, Bennett, 1955).

Исследования тонкой нейронной структуры окончательно подтвердили правильность нейронной теории, выдвинутой на рубеже нашего века. Рамон Кахал и др. (Ramon y Cajal, 1909—1911) показали, что нервная система состоит из дискретных клеточных элементов, а не является синцитиальной сетью. Кроме того, ранние электронномикроскопические исследования нервной ткани показали, что нейропиль, структура которого ранее была недостаточно изучена, является основным местоположением синаптических контактов в нервной системе позвоночных (Wusckoff, Young, 1956). Высокая разрешающая способность электронной оптики позволила изучить синапс на уровне, недоступном для светового микроскопа, и дала возможность приблизиться к пониманию взаимосвязи между структурой и функцией.

В последнее десятилетие стало ясно, что существует два способа синаптической передачи: химический и электротонический. Эти физиологически различные механизмы синаптической передачи на тонком структурном уровне характеризуются различными морфологическими чертами.

### I. СИНАПСЫ С ХИМИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ

Нервные и глиальные клетки и их отростки тесно упакованы в ЦНС и, согласно данным электронной микроскопии, разделены межклеточным пространством шириной примерно в 200 Å. Химические синапсы не являются в этом отношении исключением. Отчетливая синаптическая щель имеется в большинстве синапсов и разделяет пре- и постсинаптическую мембрану, создавая морфологические корреляты (рис. 1 и 2) для физиологически различимых пре- и постсинаптических элементов (Eccles, 1964).

После альдегидной фиксации в синаптической щели наблюдалось плотное вещество, иногда проявляющее упорядоченную структуру. Возможно, что вещество это важно для микропиноцитоза в этой области. Другое предположение заключается в том, что содержимое синаптической щели, которое может быть высокоспецифичным по составу, играет роль в процессе выбора клетки и вовлекается в механизм, обеспечивающий специфичность при синаптогенезе.

Изучение прилегающих пре- и постсинаптических мембран выявило структуру единичной мембраны (Robertson, 1964), которая характерна и для других участков нервной плазматической мембраны.



Кроме того, обычно обнаруживается плотное вещество, связанное с цитоплазматической поверхностью и пре-, и постсинаптической мембран (рис. 3). Относительное распределение плотного цитоплазматического вещества в синапсе варьирует. Синаптические участки могут казаться в результате распределения этого плотного вещества симметричными или асимметричными. Это было использовано как основа для морфологической классификации синапсов (Gray, 1959).

Хотя на этой основе могут быть выделены различные типы синапсов, возможно, что они являются скорее конечными точками непрерывной цепи изменений, чем представителями двух различных популяций.

### Пресинаптическая специализация

Пресинаптические отростки могут включать ряд структур. Здесь всегда выявляются частицы гликогена. Наряду с мультивезикулярными телами и трубчатыми элементами эндоплазматической сети наблюдаются также митохондрии.

Наиболее важный аспект асимметричного строения синаптического соединения проявляется в четко выраженном присутствии синаптических пузырьков, собранных группами возле пресинаптической мембраны.

В настоящее время общепризнано, что передатчик выделяется дискретными квантовыми единицами (Del Castillo, Katz, 1954; Martin, 1955; Kuffler, Dudel, 1961). Многочисленные исследования указывают на связь пресинаптических пузырьков с квантовым выделением медиатора. Отмечалось, однако, что и отдельные молекулы передатчика могут оказывать измеримое действие на постсинаптическую мембрану (Katz, Miledi, 1970). Исследования функций, изолированных синапсом, и дальнейшее выделение самих пресинаптических пузырьков обнаружили тесную взаимосвязь между этими пузырьками и медиатором.

То, что мембранные профили, существующие в пресинаптических окончаниях, действительно дискретны и не являются частью непрерывной трубчатой сети, признается большинством исследователей, хотя существуют и некоторые противоречивые данные. На микрограммах легко выявляются профили трубчатого мембранного ретикулума в непосредственной близости от синаптических пузырьков, что может быть интерпретировано как указание на происхождение пузырьков из трубчатого ретикулума, расположенного вблизи синаптических участков. Образование пузырьков может происходить либо вблизи синапса, либо в другом удаленном месте — в аксоне или теле клетки (Barondes, 1969). Пузырьки наблюдались внутри аксона и тела клетки и интерпретировались как транзитные синаптические пузырьки (Gray, 1970). Предполагалось, что циноцитоз в пресинаптических терминалях, т. е. захватывание внеклеточного вещества мембраной пузырька (Andres, 1964; Westrum, 1965), может быть частью механизма образования синаптических пузырьков. Биркс и соавторы (Birks et al., 1960) и Брайтман (Brightman, 1967) продемонстрировали захватывание внеклеточных меченых веществ в структуры пресинаптических отростков, сходные с синаптическими пузырьками.

Грей и Виллис (Gray, Willis, 1970) обсуждали вопрос о наличии сложных пузырьков в синапсах. Они рассматривали их как пузырьки в процессе образования. Некоторые исследователи (De Robertis, 1964; Nagasawa et al., 1970) интерпретируют зазубрины на пресинаптической мембране как пузырьки, выбрасывающие свое содержимое в синаптическую щель.

Пресинаптические пузырьки делятся на несколько классов на основе размера и содержимого. В большинстве синапсов ЦНС позвоночных и дви-



гательных концевых пластинках доминирующим типом пузырьков являются маленькие (400—600 Å в диаметре) и электроннопрозрачные.

Иногда в ЦНС среди этих маленьких светлых пузырьков разбросаны более крупные (примерно 700—1000 Å в диаметре), с плотным содержимым (рис. 4). Эти более крупные пузырьки часто локализованы в той части пузырьковой популяции, которая наиболее удалена от синаптической щели.

Терминали аксонов вегетативных нервных волокон содержат пузырьки около 500 Å в диаметре с плотным содержимым. Вулф с соавторами (Wolfe et al., 1962) показали ауторадиографическим методом, что меченный тритием норэпинэфрин локализуется в терминалях, содержащих небольшие электронноплотные пузырьки.

Недавние ауторадиографические исследования, выполненные Бадд и Салпетером (Budd, Salpeter, 1969), выявили аналогичную локализацию, хотя распределение электронноплотных пузырьков и меченого норэпинэфрина совпадает не полностью. Хекфелт (Hökfelt, 1967) показал, что имеются синаптические пузырьки (700 Å) в участках мозга с высоким содержанием биогенных аминов; в них появляется плотное содержимое после фиксации перманганатом калия. Другие работы (Bak et al., 1969) показали, что удаление норэпинэфрина и допамина оксипертином сопровождается уменьшением плотного содержимого пузырьков.

До сих пор мало внимания было уделено вопросу о том, как пузырьки удерживаются при распределении в основном в синаптической области. Смит с соавторами (Smith et al., 1970) отметили ассоциацию микротубул и синаптических пузырьков в области синапсов у миноги. Робертсон с соавторами (Robertson et al., 1963) описали резко очерченную границу популяции пузырьков в синапсах на латеральном дендрите маутнеровской клетки рыбы. На многих других опубликованных микрофотографиях видны такие популяции с резкими границами, но эти факты редко обращали на себя внимание.

Высокая концентрация пузырьков в синапсах и низкая во внесинаптической области нейрона отражают крайние области распределения. Распределение синаптических пузырьков в переходной области не является случайным. Во многих синапсах распределение пузырьков в популяции, отложенное как функция расстояния от синаптической щели, имеет ступенчатый характер.

Рис. 4, 5 (глазодвигательное ядро костистой рыбы) и рис. 6 (глазодвигательное ядро лягушки) иллюстрируют кажущуюся границу популяции пузырьков. Граница во многих случаях проходит вдоль расширения диаметра аксонного цилиндра. Аксонный цилиндр в этих системах содержит сеть тонких нейрофиламентов. Ясно, что распределение пузырьков в этих синапсах происходит не благодаря диффузии. В случае диффузии между областью с высокой постоянной концентрацией пузырьков в месте их продукции в синапсе и областью с низкой постоянной концентрацией во внесинаптической нейроплазме плотность популяции пузырьков должна была бы уменьшаться линейно в зависимости от расстояния от синапса, как это можно предполагать на основании статистически случайных потоков (Shea et al., 1969).

Синаптические пуговицы в некоторых частях нервной системы содержат нейрофиламенты (Gray, Guillery, 1966) около 75 Å в диаметре, часто образующие циркулярные соединения в терминали, окружая пузырьки в митохондриях. Было высказано предположение, что эти филаменты соответствуют нейрофибриллам, которые видны в световом микроскопе (Palay, Palade, 1955). Имеются сведения, что окраска нервной ткани при помощи методики Бильшовского, Глиса и других методик с приме-



нением серебра зависит от наличия нейрофиламентов (Gray, Guillery, 1966; Walberg, Magnaini, 1969). Иногда в аксонах обнаруживаются и нейротрубулы, и некоторые авторы предположили, что они могут превращаться в нейрофиламенты и наоборот (Peters, Vaughn, 1967). Однако есть данные, отрицающие возможность прямого взаимного перехода этих структур (Schmitt, 1969; Wuerker, Palay, 1969). Предположение, что синаптические пузырьки происходят из микротрубул (De Robertis, 1964), возможно, противоречит биохимическим данным (Grafstein et al., 1970). Нейротрубулы, вероятно, играют определенную роль в аксоплазматическом транспорте (Barondes, 1969).

В терминалях рецепторных клеток обнаруживаются также синаптические ленты — плотные структуры в виде палочек (рис. 7). Эти структуры наблюдались в рецепторах сетчатки (Sjöstrand, 1958; Dowling, 1968), волосковых клетках (Smith, Sjöstrand, 1961), электро-рецепторах (Wachtel, Szamier, 1966) и в волосковых клетках боковой линии (Hama, 1965). Они также имеются в биполярных клетках сетчатки (Dowling, 1968; Dowling, Boycott, 1966). Пузырьки всегда тесно группируются вокруг ленты. Крэгг (Cragg, 1969) отметил, что у биполярных синапсов палочек эти пузырьки несколько меньше, чем в других частях терминали, и что они могут устраняться при длительной фиксации.

Синаптические ленты ориентируются вдоль аксона перпендикулярно синаптической щели. Об их значении ничего не известно, но присутствие этих лент в рецепторных клетках предполагает наличие у них специализированной функции.

#### Постсинаптическая специализация

В то время как пресинаптический отросток всегда характеризуется содержанием синаптических пузырьков, признаков, по которым можно было бы идентифицировать постсинаптический элемент, нет. В постсинаптических областях были обнаружены различные специализированные структуры, но ни одна из них в отдельности не позволяет безоговорочно идентифицировать эти области как постсинаптические. Часто выявлялся плотный цитоплазматический материал, находящийся непосредственно возле постсинаптической мембраны. К другим структурам относятся митохондрии, однородный или гранулированный эндоплазматический ретикулум, а также постсинаптические плотные тельца, субсинаптические цистерны, аппарат дендритных шипиков, мультивезикулярные тельца и микроиноцитозные специализации. Ниже коротко рассматриваются все эти структуры.

Постсинаптические плотные тельца представлены электронноплотными тельцами, которые располагаются в гексагональном порядке непосредственно у синаптической мембраны (рис. 8). Впервые они описаны в уздечке и интерпедункулярном ядре кошки (Milhaud, Pappas, 1966a, 1966b). Аналогичные структуры имеются в синапсах латерального вестибулярного ядра и гранулярного слоя коры мозжечка кошки (Milhaud, Pappas, 1966b), в подводящем органе кошки (Akert et al., 1967). Они также обнаружены в аксосоматических и аксо-дендритных синапсах глазодвигательного ядра американского хамелеона, кошки и обезьяны (Waxman, Pappas, 1970). Постсинаптические структуры в виде палочек наблюдал Такси (Taxi, 1961) в синаптическом ганглии лягушки; плотность их такая же, как у постсинаптических телец, и они располагаются на таком же расстоянии от постсинаптической мембраны. Уздечка и интерпедункулярное ядро, где были впервые описаны субсинаптические плотные тельца, характеризуются высоким содержанием моноаминоксидазы (Shimizu et al., 1959; Smith, 1963), однако уро-



вень моноаминоксидазной активности в других областях, где обнаруживаются эти структуры, не известен в настоящее время. Не представляется возможным приписать этим структурам какую-то роль в физиологии нейрона. Такие тельца очень редко встречаются во внесинаптической области между нейрональными отростками (Milhaud, Pappas, 1966b).

Субсинаптические цистерны описаны в ряде участков нервной системы (Engström, 1958; Hama, 1961, 1969; Pappas, Purpura, 1961; Smith, Sjöstrand, 1961; Rosenbluth, 1962; Wersall et al., 1965; Charlton, Gray, 1966; Bunge M. et al., 1967; Bunge R. et al., 1967; Sotelo, Palay, 1968). Розенблют (Rosenbluth, 1962) обратил внимание на локализацию субсинаптических цистерн непосредственно у мембраны нейрона как в синаптических, так и в несинаптических областях и пришел к выводу, что распределение этих структур может быть случайным по отношению к аксональным структурам.

Однако цистерны, расположенные под поверхностью, почти всегда находятся у синаптического соединения, образуемого эфферентными нервами в акустико-латеральной системе (Engström, 1958; Smith, Sjöstrand, 1961; Hama, 1965, 1969; Wersall et al., 1965; Jande, 1966). В ядре глазодвигательного нерва лягушки аналогичные структуры постоянно обнаруживали непосредственно у синаптической щели, где они располагались таким образом, что проекции синаптической терминали и цистерны почти полностью совпадали (рис. 9). Более того, субсинаптические цистерны никогда не выявляли в электротонических синапсах. Специфика взаимоотношений цистерн с различными синаптическими соединениями предполагает определенную роль этих структур как интегративной части синаптического комплекса (рис. 10).

Грей (Gray, 1959) впервые описал слой уплощенных вакуолей, расположенных параллельно рядами в дендритных шипиках зрительной коры кошки (рис. 11). Впоследствии такие же структуры были найдены в соматодендритных аксомах синапсов. В дендритах возле шипиков также обнаруживались аналогичные структуры (Gray, Guillery, 1966).

Вероятно, в дендритных шипиках происходит пространственное распределение этих органелл. Например, у кошек они встречаются в значительном количестве в зрительной коре, но редки в моторной коре (Pappas, Purpura, 1961). У обезьян эти структуры попадают в хвостатом ядре, а в глазодвигательном они редки. Шипиковый аппарат может быть обнаружен в культуре ткани коры мыши; он появляется в то время, когда развиваются шипики. Было высказано предположение, что шипиковый аппарат может быть связан с корковыми процессами, — такими, как обучение и память (Hamlyn, 1962), — но это предположение не нашло подтверждения.

Мультивезикулярные тельца впервые были описаны в нервных клетках. Пелей и Палад, Розенблют и Виссиг (Palay, Palade, 1955; Rosenbluth, Wissig, 1964) показали, что после пиноцитозного захвата нейронами внешнего ферритина меченое вещество появляется в мультивезикулярных тельцах. Исследования накопления пероксидазы в мультивезикулярных тельцах (Friend, Farquhar, 1967; Anderson, 1969) подтверждают гипотезу (Rosenbluth, Wissig, 1964), согласно которой мультивезикулярные тельца являются хранилищем материала, захваченного при микропиноцитозе. Они классифицируются как вторичные лизосомы, сформированные слиянием первичных лизосом и пиносом (De Duve, 1963). Пурпура и Пурпура (Pappas, Purpura, 1961) и Воеллер (Voeller et al., 1963) обратили внимание на более частую локализацию мультивезикулярных телец в нервных клетках и особенно в постсинаптических дендритных отростках (рис. 12). Мультивезикулярные тельца часто возникают в дендритах



и соматических шипиках в ядре глазодвигательного нерва кошки. Наличие таких структур в дендритах, дендритных и соматических шипиках, вероятно, тесно связано с микропиноцитозной активностью в постсинаптических отростках (Waxman, Pappas, 1969).

В постсинаптических мембранах часто наблюдается инвагинация с оболочкой (рис. 13, 14). Ряд обстоятельств позволяет предположить, что эти структуры могут быть морфологическим коррелятом микропиноцитоза.

Хотя пиноцитоз возникает в пресинаптической части (см. выше), чаще он встречается в постсинаптической области. Бодиаи (Bodian, 1966a, 1966b) обнаружил наличие инкапсулированных инвагинаций в постсинаптической мембране спинного мозга приматов. Недавно были представлены данные, которые указывают на морфологическую специализацию, характерную для пиноцитоза в постсинаптической части синапсов в культуре ткани (James, Tresman, 1969). Хотя в литературе нет количественных данных, у нас при изучении центральной нервной системы позвоночных сложилось впечатление, что микропиноцитоз чаще возникает в постсинаптических областях по сравнению с областями, лишенными синаптических окончаний. В своей последней работе — по синаптогенезу коры мозжечка — Ларраменди (Larramendi, 1969) обнаружил инкапсулированные инвагинации в постсинаптических мембранах синапсов, образованные аксонами корзинчатых клеток на клетках Пуркинье, и предположил, что инвагинация соответствует той стадии процессов на мембране, которая способствует «расщеплению на две» больших слипшихся терминалей, формирующих несколько меньших.

Наличие морфологически аналогичных инвагинаций в более зрелой ткани (Andres, 1964; Bodian, 1966a; Waxman, Pappas, 1969) делает эту гипотезу не лишней смысла. Однако ясно, что инкапсулированные инвагинации возникают в зрелой системе там, где синаптогенез не имеет места в сколько-нибудь заметном размере. Халазонитис (Chalazonitis, 1969) на основании изучения ультраструктуры синаптических окончаний улитки представил образование пузырьков как отражение локальной структурной реорганизации мембраны, включающей в себя и биосинтетическую фазу, и фазу деградации.

Демонстрация трофического взаимодействия между пре- и постсинаптическими элементами копцевой пластинки позволила предположить взаимообмен материалом между нервной клеткой и мышцей. Изучение транссинаптического транспорта радиоактивных веществ дало очень противоречивые результаты. Ряд исследований имел своей целью показать транспорт меченых аминокислот через синапс как в отродомном (Korr et al., 1967), так и в антидромном направлении (Kerkut, 1968). Высказывается предположение, что пиноцитоз может быть использован как механизм для захвата аминокислоты постсинаптическим мышечным волокном в предполагаемом транспорте глицина, меченого по  $R^{32}$  и  $C^{14}$ , из ядра подъязычного нерва в поперечнополосатую мышцу языка кроликов. Глобус с соавторами (Globus et al., 1968) обнаружили в межнейронном переходе внутриклеточно введенный глицин  $C^{14}$  между мотонейронами спинного мозга кошки. С другой стороны, изучение транспорта аминокислот в клетках ретикулярного ганглия золотой рыбки и их аксонов в зрительном нерве не позволило обнаружить переход меченого вещества в постсинаптические клетки зрительной покрывки противоположной стороны (Grafstein, 1967). Таким образом, хотя идея перехода веществ из клетки в клетку путем пиноцитоза или другим способом привлекает внимание и имеет ясно продемонстрированную морфологическую основу, реальный переход веществ не был убедительно доказан. Тем не менее вероятно, что захват определенных экстраклеточных веществ действитель-



но имеет место на синапсе и что такой пиноцитозный захват представляет собой общую черту аксосоматических и аксодендритных синапсов.

Электронномикроскопическое исследование структур, связанных с постсинаптическими элементами, показало, что кроме митохондрий (Grau, 1963) и вещества Ниссля (Bodian, 1965), связанных с некоторыми постсинаптическими структурами, обнаруживается плотный цитоплазматический материал, — признак, характерный для постсинаптических образований. В то время как пресинаптический плотный цитоплазматический материал, возможно, связан с синаптогенезом и синаптической передачей, значение постсинаптического плотного материала не известно. В числе других Де Робертис (De Robertis, 1964) выдвинул предположение, что постсинаптическое уплотнение цитоплазмы, постсинаптическая мембрана и материал синаптической щели могут быть взаимосвязаны и образуют «субсинаптическую ткань», в которой постсинаптический плотный материал и материал щели представлены как фибриллярные структуры. Длительная обработка фосфорномolibденовой кислотой подчеркивает эту фибриллярность (Grau, 1965). Однако нигде в достаточной мере точно не описаны фибриллярная структура вещества синаптической щели и постсинаптическое уплотнение. Нет также убедительных данных о каком-либо родстве вещества синаптической щели и постсинаптической мембраны. Таким образом, нет морфологических оснований для рассмотрения вещества синаптической щели и постсинаптической структуры как единого комплекса.

В дополнение к передающим веществам (медиаторам), действующим на близком расстоянии при химической передаче, имеются нейрохимические медиаторы, которые действуют на большой дистанции и рассматриваются как нейrogормоны. Они являются продуктом деятельности специализированных нейросекреторных нейронов и отличаются от медиаторов способом действия и химической природой. На электронномикроскопическом уровне пептидергические нейросекреторные вещества характеризуются наличием привязанных к мембране плотных гранул определенной величины. Нейросекреторное вещество, заключенное в этих гранулах, используется в аксонных терминалях и претерминальных областях. Поскольку они имеют некоторые общие ультраструктурные черты с пресинаптической частью обычных межнейронных соединений, место выхода их обозначается как синаптоид (Scharer, 1969a, 1969b). Наиболее своеобразной особенностью этих терминалей является наличие скоплений маленьких светлых пузырьков, которые подобны таковым в холинергических терминалях. Их функциональное значение до сих пор дискутируется. Синаптоидные структуры возникают либо в непосредственной близости от сосудистых каналов, в которые выделяется нейrogормон, либо могут быть отделены от эффекторных клеток слоем экстраклеточной стромы. Наконец, есть случаи, когда области освобождения в нейросекреторных волокнах, так же как и в отдельных симпатических волокнах, могут находиться в непосредственной близости от «клеток назначения» (например гладких мышц), но последние не обнаруживают постсинаптической специализации.

Распределение синапсов и местный синаптогенез. Очевидно, что анатомическое разделение синаптических входов в различных областях постсинаптического нейрона (дендрит, сома, аксон) отражается в различии физиологических параметров. Например, аксодендритные постсинаптические потенциалы, регистрируемые от тела клетки, ослабевают и имеют относительно медленное временное течение, в то время как у аксосоматических постсинаптических потенциалов, которые могут быть больше, период нарастания и спада короче (Fadiga, Brookhart, 1960; Rall, 1967). В зависимости от синаптического входа

генерация



относительно места расположения синапсов на различных участках клетки может быть обеспечена линейная либо неллинейная суммация аксосоматических и аксодендритных синаптических потенциалов (Rall, 1967).

Несомненно, значительная часть синаптической активности возникает на дендритах. Колонье (Colonnier, 1968) показал, что большинство синапсов на пирамидных клетках коры локализируются на дендритных шипиках. В количественном отношении распределение синапсов на таких нейронах следующее: 51% аксодендритных, 47% на дендритных шипиках и только 2% аксосоматических (Beh Hamida, неопубликованные данные). Протяженность дендритов многих нейронов может быть очень большой не только в коре, как было отмечено Шолл (Sholl, 1953), но и в других частях мозга позвоночных.

Современные электрофизиологические данные, полученные на различных участках нервной системы позвоночных, показали, что дендриты также могут проявлять пиковый электрогенез (Purpura, 1967). У некоторых нейронов может быть больше чем одно место генерации пика (Kriebel et al., 1969). Термин «мультикомплексный нейрон» может быть с успехом применен к нейронам этого типа — в отличие от схематической модели нейрона (McCulloch, Pitts, 1943), в которой он представлен как структура с единственным низкопороговым участком, расположенным в аксонном холмике (Eccles, 1957). В этом смысле особенно важным становится различие между аксосоматическими и аксодендритными синапсами.

Специфика синаптогенеза, которая отчетливо продемонстрирована в таких системах, как зрительные покровы костистой рыбы (Spreng, 1963), может быть распространена до уровня отдельного нейрона, где аксосоматические и аксодендритные синапсы могут располагаться в регулярной или как бы упорядоченной последовательности (Voeller et al., 1963).

Аксодендритные синапсы могут располагаться на дендритных стволах, небольших дендритах и дендритных шипиках. Они обнаруживаются даже на очень маленьких дендритах (Pappas, Purpura, 1961). Значительная вариабельность постсинаптических специализаций, описанных выше, обнаруживается в дендритах и, следовательно, в аксодендритных контактах. Большие дендриты иногда отличаются от аксонов большим количеством ориентированных по длине микротубул и постоянным присутствием значительного количества нейрофиламентов. Кроме того, эндоплазматическая сеть с неровной поверхностью не встречается в аксонах, а имеется только в дендритных отростках; мультивезикулярные тельца наиболее характерны для дендритов (рис. 12) (Pappas, Purpura, 1961). Было высказано предположение, что функция дендритных шипиков заключается в изоляции постсинаптических потенциалов от других синаптических влияний (Diamond et al., 1969). Ллинас и Хиллман (Llinas, Hillman, 1969) предположили, что в связи с высоким продольным сопротивлением тонкой шейки дендритного шипика изменение проводимости в нем может быть ограничено и, таким образом, может позволить осуществлять линейную суммуцию возбуждающих постсинаптических потенциалов, генерируемых в этих синапсах.

Плотность аксосоматических контактов различна на различных клетках. Аксосоматические синапсы обычны на пирамидных клетках и клетках Пуркинье коры мозга и мозжечка. С другой стороны, на нейронах хвостатого ядра (Adinolfi, Pappas, 1968) и таламических ядер средней линии (Pappas et al., 1966) аксосоматических синапсов меньше. Различные формы постсинаптической специализации, обнаруживаемые в постсинаптической области аксосоматических синапсов, — такие, как субсинаптические плотные тельца (рис. 8), цистерны (рис. 9), цитоплазматические уплотнения, связанные с мембраной, и т. д., — аналогичны тем, которые обнаруживаются на постсинаптических отростках дендритов.



Изучение в онтогенезе показывает, что развитие аксосоматических синапсов — относительно позднее явление в развитии новой коры, гиппокампа и коры мозжечка. В гиппокампе новорожденных котят аксосоматические контакты встречаются редко, в то время как аксодендритные контакты имеются в значительном количестве (Schwartz et al., 1968).

Аксоаксональные синапсы в спинном мозге млекопитающих впервые описал Грей (Gray, 1962). В настоящее время получено много данных о существовании такого типа синапсов в различных отделах нервной системы позвоночных, в частности в наружном коленчатом теле (Colonnier, Guillery, 1964; Peters, Palay, 1966), в ядрах таламуса (Parras et al., 1966), хвостом ядре (Walberg, 1965), желатинозной субстанции (Ralston, 1965) и ядре тройничного нерва (Gobel, Dubner, 1969). Веструм (Westrum, 1966) показал наличие таких синапсов в препириформной коре, хотя до сих пор неясно, локализуются ли эти терминали на аксоне или, что более вероятно, на его начальном сегменте.

Кроме того, в ядре глазодвигательного нерва кошки и обезьяны (рис. 15) мы обнаружили аксодендритные и в меньшем количестве аксосоматические синапсы, в которых пресинаптические участки аксонов в свою очередь являются постсинаптической частью аксоаксонального синапса (Waxman, Parras, 1970). Убедительная идентификация аксоаксонального синапса основывается на том, что постсинаптическая часть определенно должна быть представлена аксоном. Наличие только пузырьков в постсинаптическом элементе еще не доказывает его аксональный характер. Только если постсинаптическая часть является пресинаптической по отношению к третьему нейронному элементу, такой синаптический комплекс может быть идентифицирован как аксоаксональный. В большом количестве случаев терминальный элемент в цепи серийных синаптических контактов является дендритом, и такой комплекс может быть характеризован как аксоаксодендритный.

Существуют аксоаксосоматические комплексы, но они встречаются значительно реже (Parras et al., 1966). Экклс (Eccles, 1961) высказал предположение, что такие аксоаксональные синаптические комплексы являются морфологической основой для пресинаптического торможения. Предложенный механизм включает в себя деполяризацию постсинаптического аксона, который является пресинаптическим по отношению к телу клетки или дендриту. Деполяризация пресинаптических терминалей вызовет, вероятно, уменьшение количества передатчика, освобождаемого пиковым потенциалом, распространяющимся на деполяризованную терминаль. Аксоаксональные синапсы часто обнаруживаются в областях первичных афферентов.

Строго говоря, постсинаптический аксон в аксоаксональном синапсе должен быть обязательно пресинаптическим к третьему элементу (сому, дендриту или терминали). Контакты между аксонами встречаются во многих местах, в частности на аксонном холмике (Peters et al., 1970). Такие аксоаксональные синапсы не могут участвовать в пресинаптическом торможении, так как пассивное распространение приведет к заметному ослаблению деполяризации в терминали.

Хотя пресинаптический компонент большинства синапсов является аксональным по происхождению, недавние физиологические и ультраструктурные исследования обонятельной луковицы показали, что реципрокные синапсы могут возникать между дендритами гранулярных клеток (Rall et al., 1966). Дендродендритные синапсы недавно были описаны в таламусе Ралстон и Герман (Ralston, Herman, 1969). В дополнение к дендродендритным соединениям в латеральном коленчатом теле были обнаружены дендросоматические и соматосоматические синапсы (Famiglietti, 1970; Wong, 1970). Сомато-соматические



синапсы обнаружены в зрительной покрывке амфибии (Setalo, Szekely, 1967) и шишковидном теле крысы (Horsu, Arstila, 1965).

Хорошо известно существование так называемых перехваточных синапсов, пресинаптическая часть которых представлена выростом перехвата Ранвье (Bodian, Taylor, 1963; Khattab, 1966; Bennett, Nakajima et al., 1967b; Bennet, Dunham et al., 1967). Эти синапсы могут быть как химической, так и электрической природы. Современные данные по изучению центральной нервной системы костистой рыбы, где перехваточные синапсы встречаются часто, показали, что расстояние между перехватами в претерминальных волокнах короче, чем в периферическом нерве или волокнах проводящих путей спинного мозга (Waxman, 1970, 1971). Кроме обеспечения мест для синаптических контактов, особенности миелинизации могут служить для модуляции скоростей проведения в претерминальных аксонах (Waxman, Bennett, 1970) или изменять фактор надежности для передачи и играть роль в пространственно-временной организации импульсов в центральной нервной системе. Мы наблюдали перехваты, из которых выросты аксона внедрялись на несколько микрон в соседний нейропил. Такие большие перехваточные отростки могут рассматриваться как короткие коллатерали.

#### Синаптические комплексы и глия

Электронномикроскопические данные показывают, что отростки астроцитов могут быть расположены так, чтобы изолировать синаптические поверхности нейронов или группы нейронных отростков (Peters, Palay, 1965; Palay, 1966; Pappas, 1966a; Pappas et al., 1966). Тонкие глиальные пластинки, часто по толщине меньше 500 Å, могут окружать и пре-, и постсинаптические отростки и отделять их от соседних нейронных элементов (рис. 12). Соседние пластинки могут тесно прилегать друг к другу. В таламусе, особенно в наружном коленчатом теле, скопления пост- и пресинаптических отростков могут быть организованы в виде синаптических «гломерул» и изолироваться от других гломерул при помощи глиальных отростков (Colonnier, Guillery, 1964; Pappas et al., 1966).

При исследовании свойств мембраны глиальных клеток Куфлер и Никольс (Kuffler, Nicholls, 1966) показали, что потенциал покоя отдельных глиальных клеток может быть несколько выше, чем у нейронов. У этих клеток нет электрической возбудимости, хотя они могут обнаруживать медленную деполяризацию, сопутствующую пиковой активности нейронов. Они избирательно проницаемы к  $K^+$  и действуют наподобие «калиевых электродов». Внеклеточная концентрация  $K^+$  может оказывать измеримое влияние на синаптическую активность. Например, частота миниатюрных потенциалов концевой пластинки зависит от концентрации внеклеточного  $K^+$  (Liley, 1956; Takeuchi, Takeuchi, 1961). Кроме того, изменение концентрации внеклеточного  $K^+$  влияет на частоту спонтанных разрядов отдельных нейронов (Baylor, Nicholls, 1969a) или вызывает изменения постсинаптических потенциалов (Baylor, Nicholls, 1969b). Удаление глиальной оболочки облегчает диффузию внеклеточного калия из нейрональных отростков, уменьшая калиевый эффект. Бейлор и Никольс (Baylor, Nicholls, 1969a) предположили, что механизм длительной сигнализации, осуществляемый внеклеточным калием, может действовать в некоторых нейронных системах и что глиальные структуры могут выделять нейронные отростки в группы, которые взаимодействуют при помощи внеклеточного калия. Недавние работы показали, что глиальные клетки могут поддерживать или изменять концентрацию калия во внеклеточной среде (Kuffler, Nicholls, 1966; Rosenbluth, 1968; Trachtenberg, Pollen, 1970).

Рис. 1. Аксодендритный синапс, окруженный глиальными пузырьками (m) и микрофибриллами (f). В



Рис. 2. Синапс, окруженный глиальными структурами, включая микрофибриллы (f) и микропузырьки (m). В



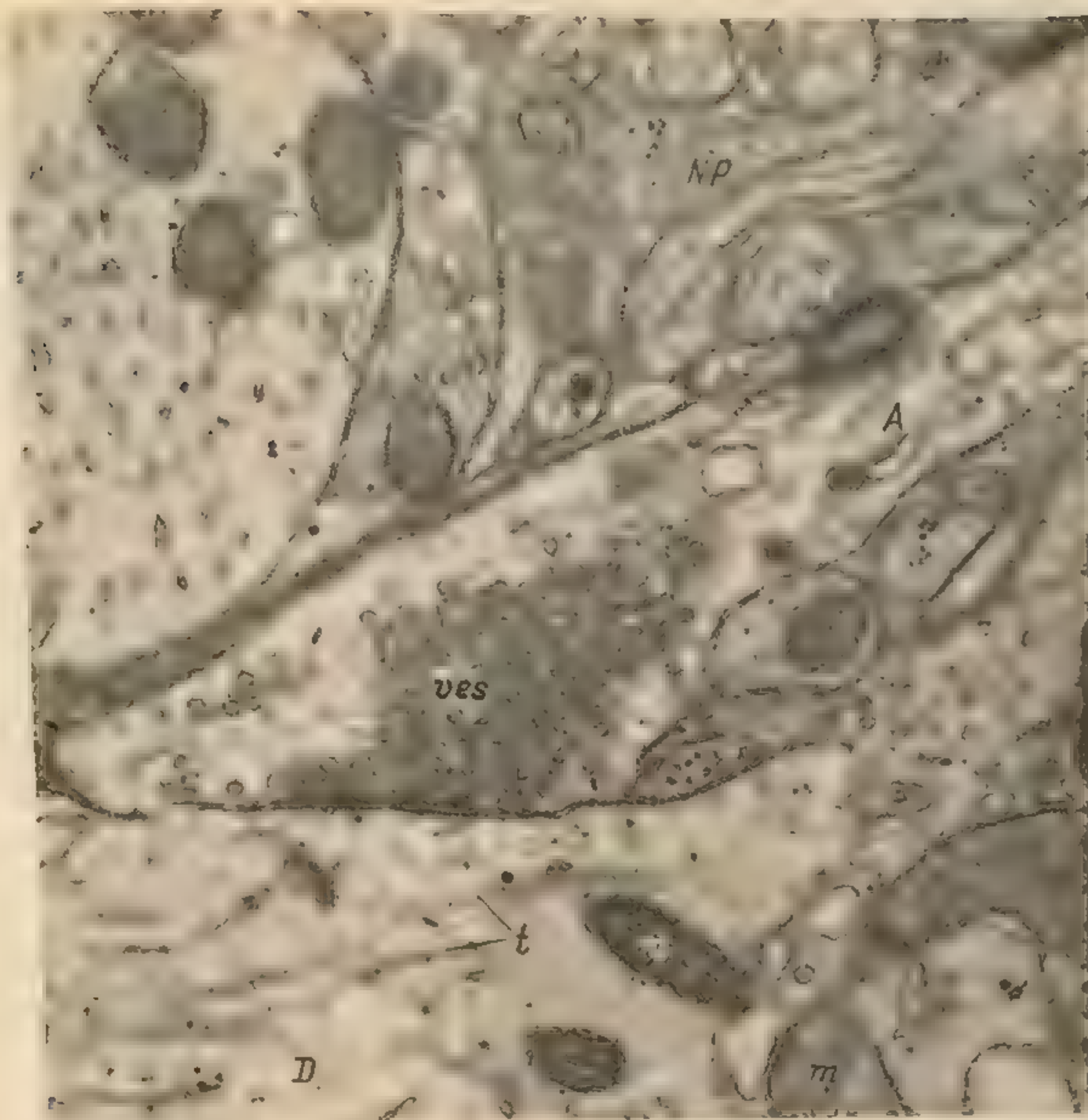


Рис. 1. Аксодендритный синапс в глазодвигательном ядре кошки. Многочисленные синаптические пузырьки (*ves*) возле пресинаптической мембраны. Отчетливо видна синаптическая щель в этом химическом синапсе. Дендрит (*D*) содержит митохондрии (*m*) и микротубулы (*t*). Выше в нейропиле (*NP*) аксонные и дендритные отростки.

А — аксон.  $\times 36\ 000$ .

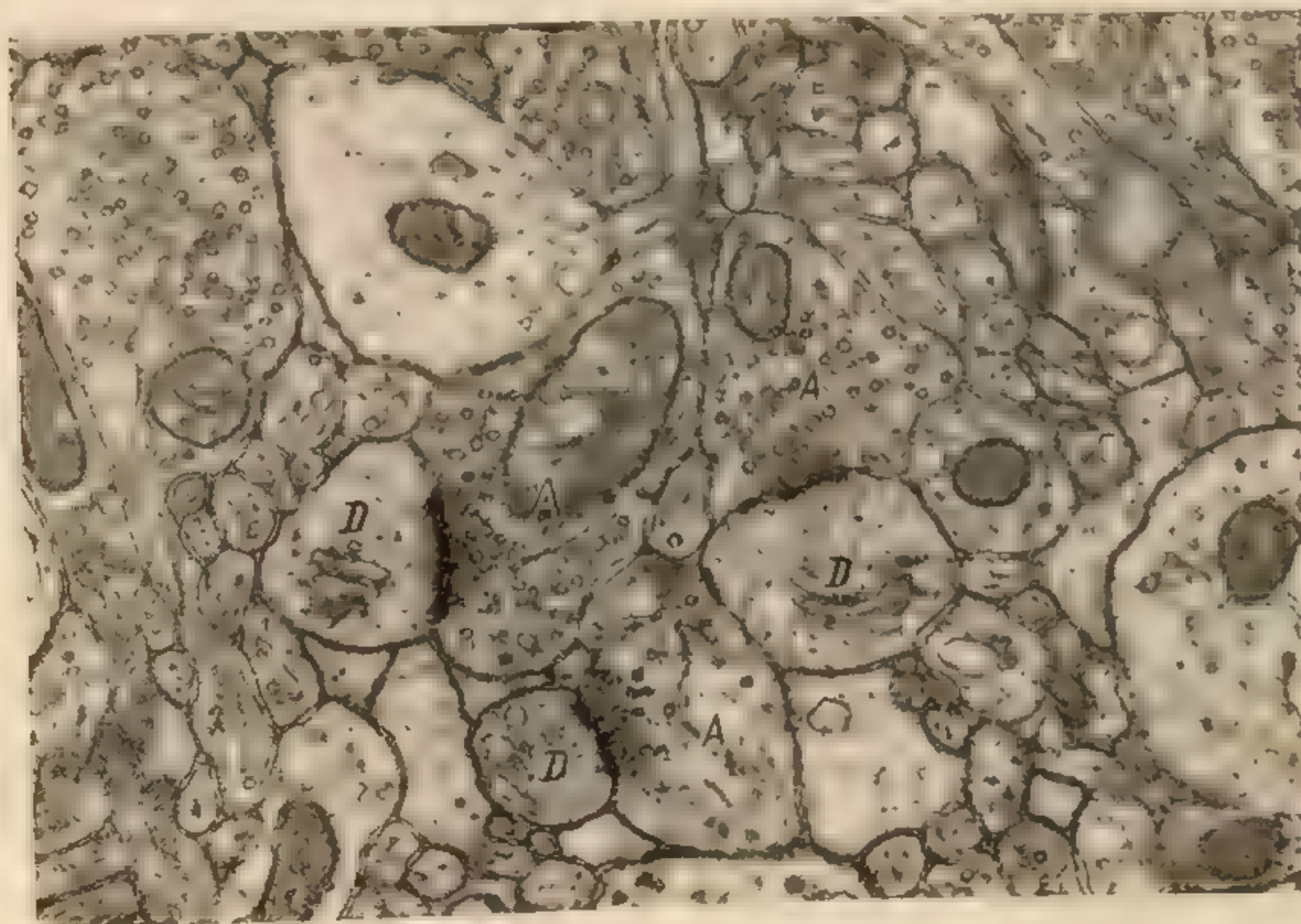


Рис. 2. Область нейропиля из сенсоромоторной коры. Три аксодендритных синапса в центральной части поля. Каждый аксонный отросток (*A*) содержит пресинаптические пузырьки, которые группируются около синаптической щели. Скопление плотного цитоплазматического материала у постсинаптических мембран. Дендритный шипиковый аппарат виден в двух дендритах (*D*).

$\times 30\ 000$ .



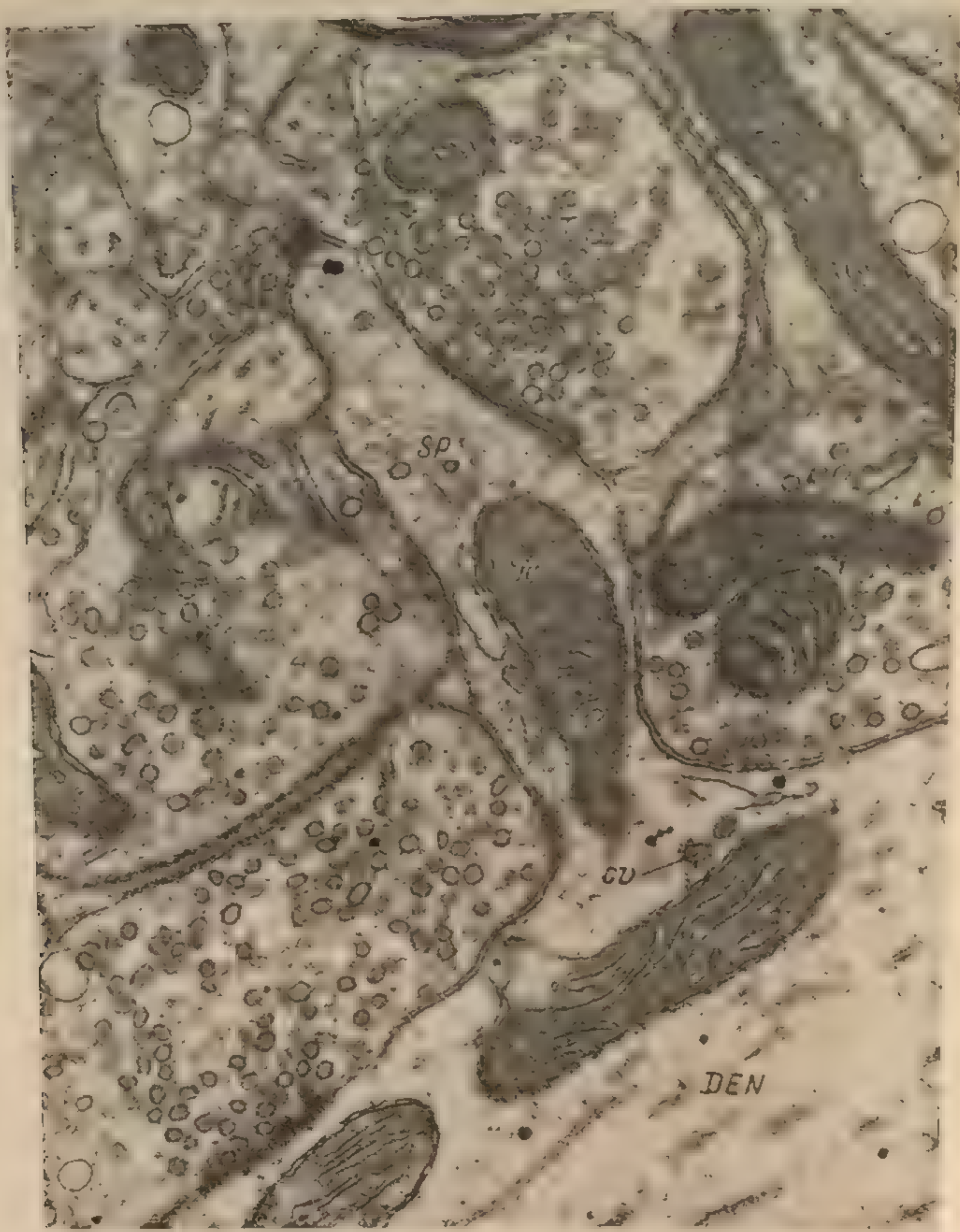


Рис. 3. Дендритный шипик (SP) из глазодвигательного ядра кошки. Шипик содержит митохондрию (m); на этом срезе можно видеть его продолжение в дендрит (DEN). Цитоплазматический пузырек с радиально исчерченной оболочкой (cv) виден в основании шипика. Аксонные отростки окружают шипик; один из них (T) устанавливает синаптический контакт с шипиком. Имеется плотный цитоплазматический материал, связанный с пре- и постсинаптическими мембранами, которые разделены синаптической щелью 200 Å.

× 52 000.



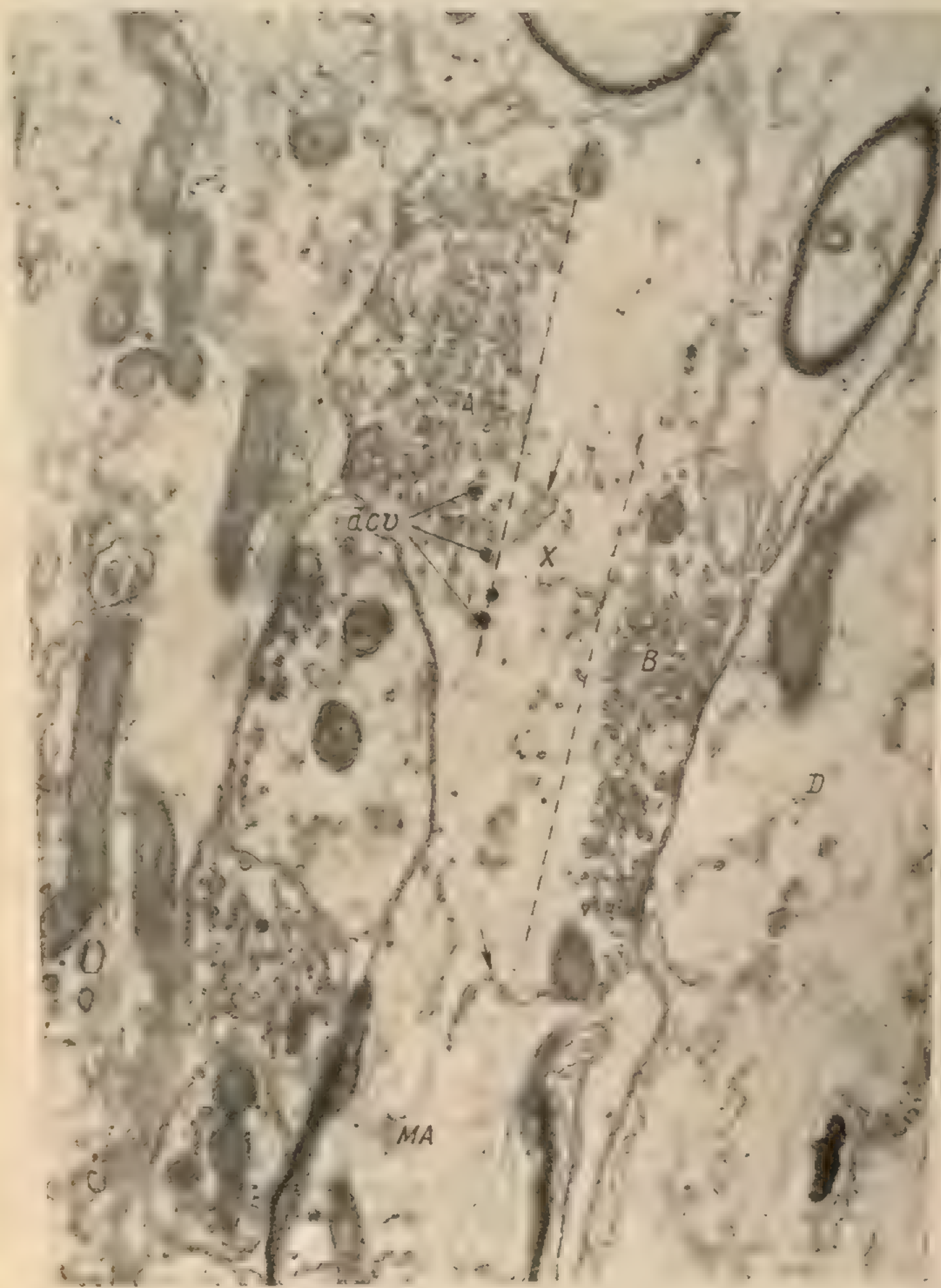


Рис. 4. Миелинизированный аксон (МА) из глазодвигательного ядра рыбы. Синапсы образованы с телом клетки (S) и дендритом (D). В обоих синапсах (A, B) скопления пузырьков одинаковой плотности, и они имеют четкие границы (штриховые линии). Границы проходят вдоль расширения аксонного цилиндра. Область в центральной части аксона содержит лишь несколько пузырьков, которые имеются в аксонном цилиндре. В месте скопления синаптических пузырьков, которое наиболее удалено от синаптической щели, имеются электронноплотные везикулы (dcv).

× 30 000.



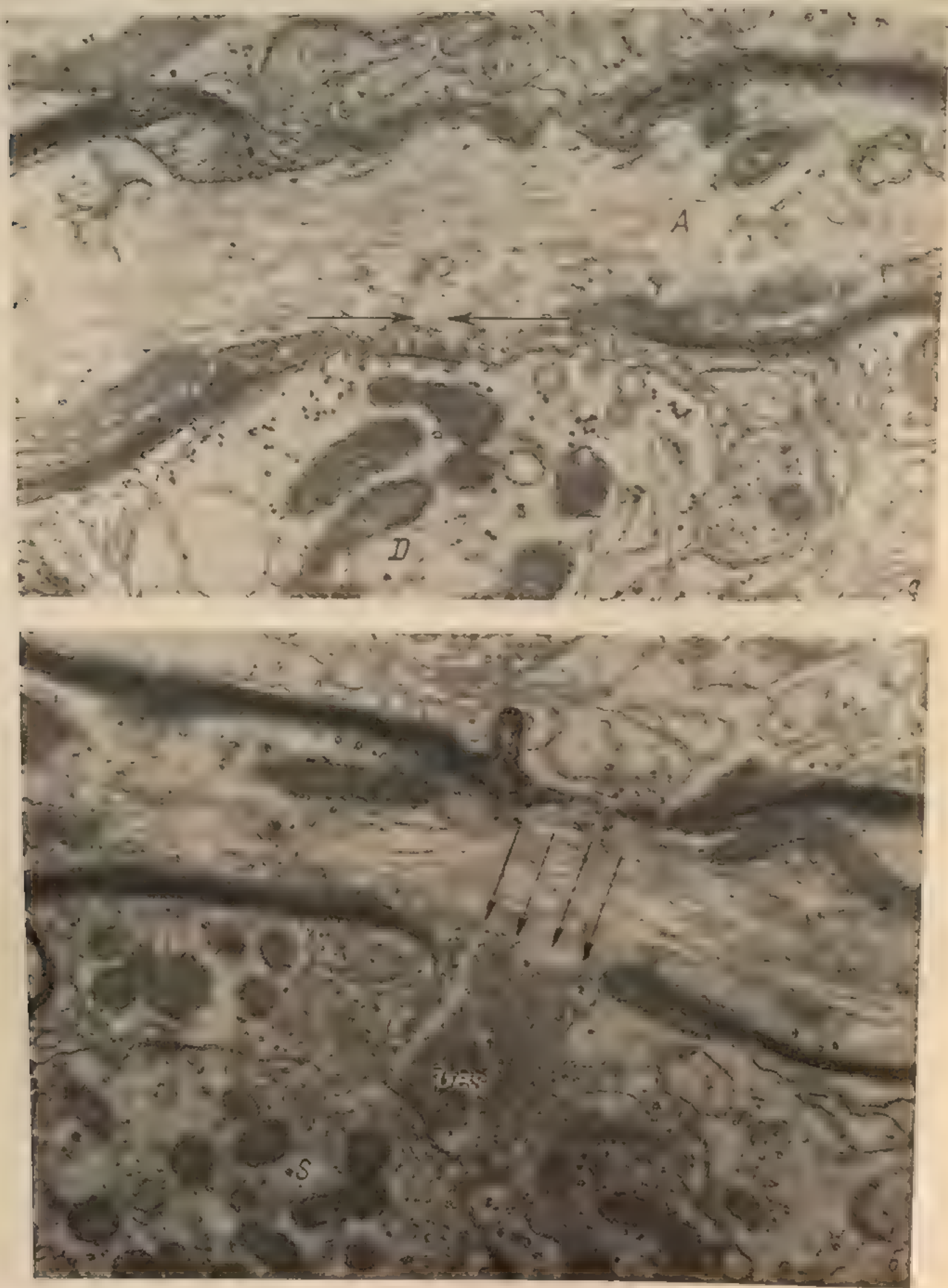


Рис. 5. *а* — миелинизированный аксон (*A*), устанавливающий синаптический контакт с дендритом (*D*) в перехвате Ранвье. Имеются пресинаптические пузырьки, но они не распространяются внутрь аксонного цилиндра (*стрелки*). *б* — узловой синапс рыбы *Chylomycterus*. Выпячивание аксона в области перехвата Ранвье. Содержит плотное скопление пресинаптических пузырьков (*ves*). Постсинаптическим элементом является сома клетки (*S*).

× 24 000.



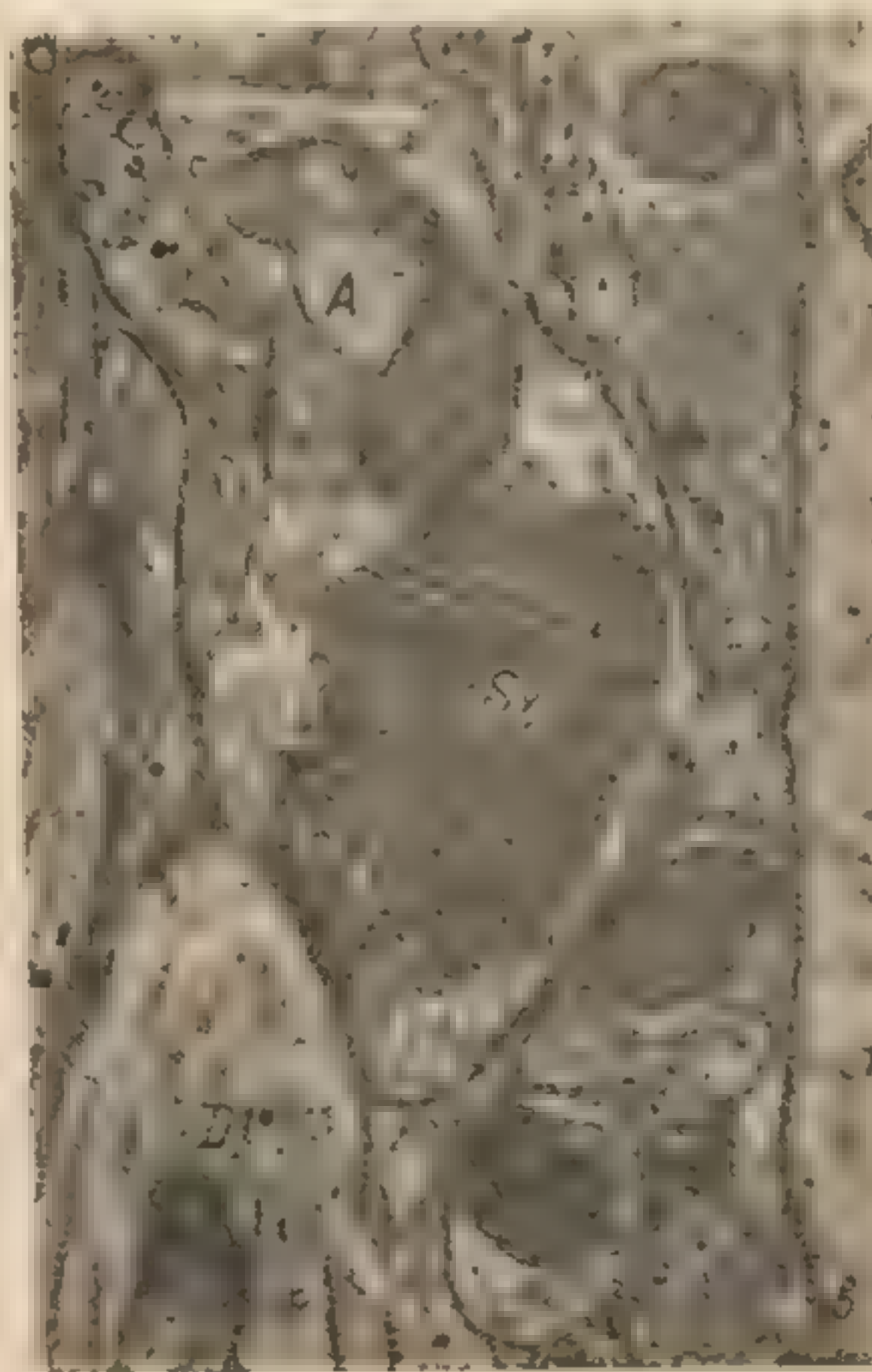
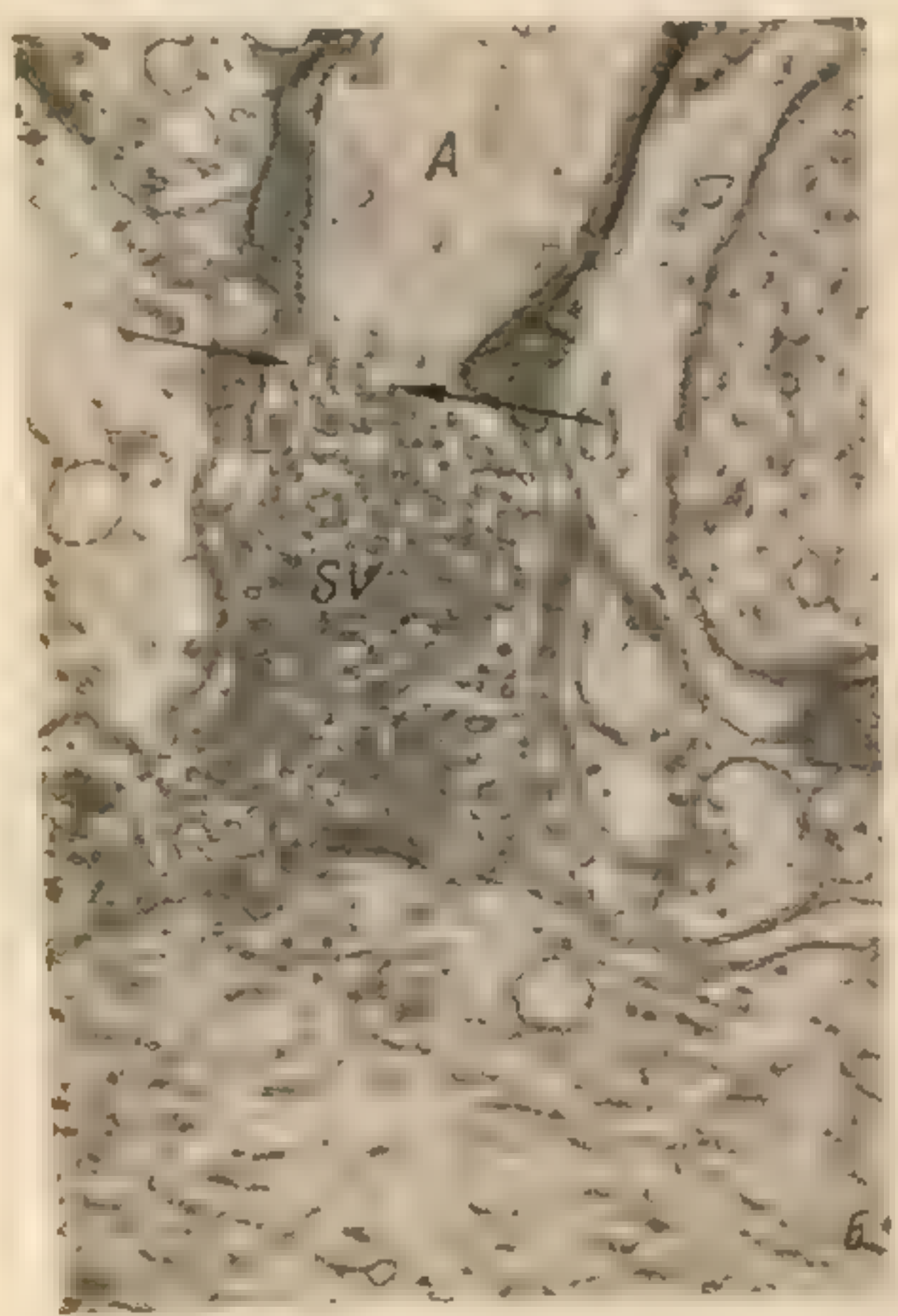
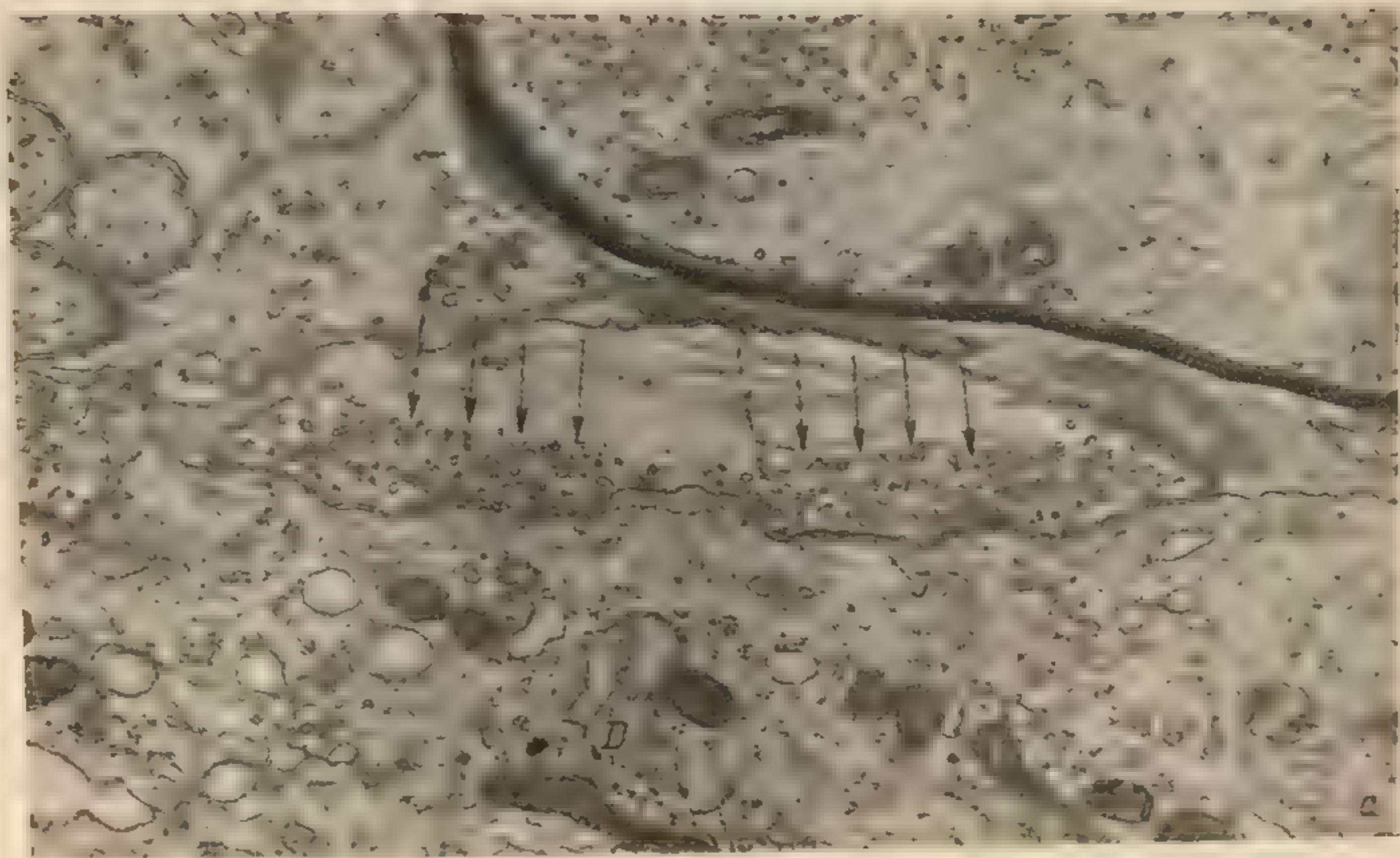


Рис. 6. а — аксодедритный синапс из глазодвигательного ядра лягушки. В этом электротоническом синапсе существует тесный контакт пре- и постсинаптических мембран (*J*). Видна четкая граница скопления пузырьков (*стрелки*).  $\times 20\,000$ . б — аксонная терминаль (*A*) из глазодвигательного ядра лягушки устанавливает синаптический контакт с большим дендритом (*D*). Наблюдается четкая синаптическая щель. Видна резкая граница (*стрелка*) накопления пресинаптических пузырьков (*SV*).  $\times 21\,000$ . в — синаптические пузырьки (*SV*) синапса из глазодвигательного ядра кошки плотно упакованы в виде правильных рядов. Подобные паракристаллические ряды пузырьков были описаны в различных областях нормальной и патологической нервной системы. Значение такого поразительно правильного построения этих пузырьков пока неясно.



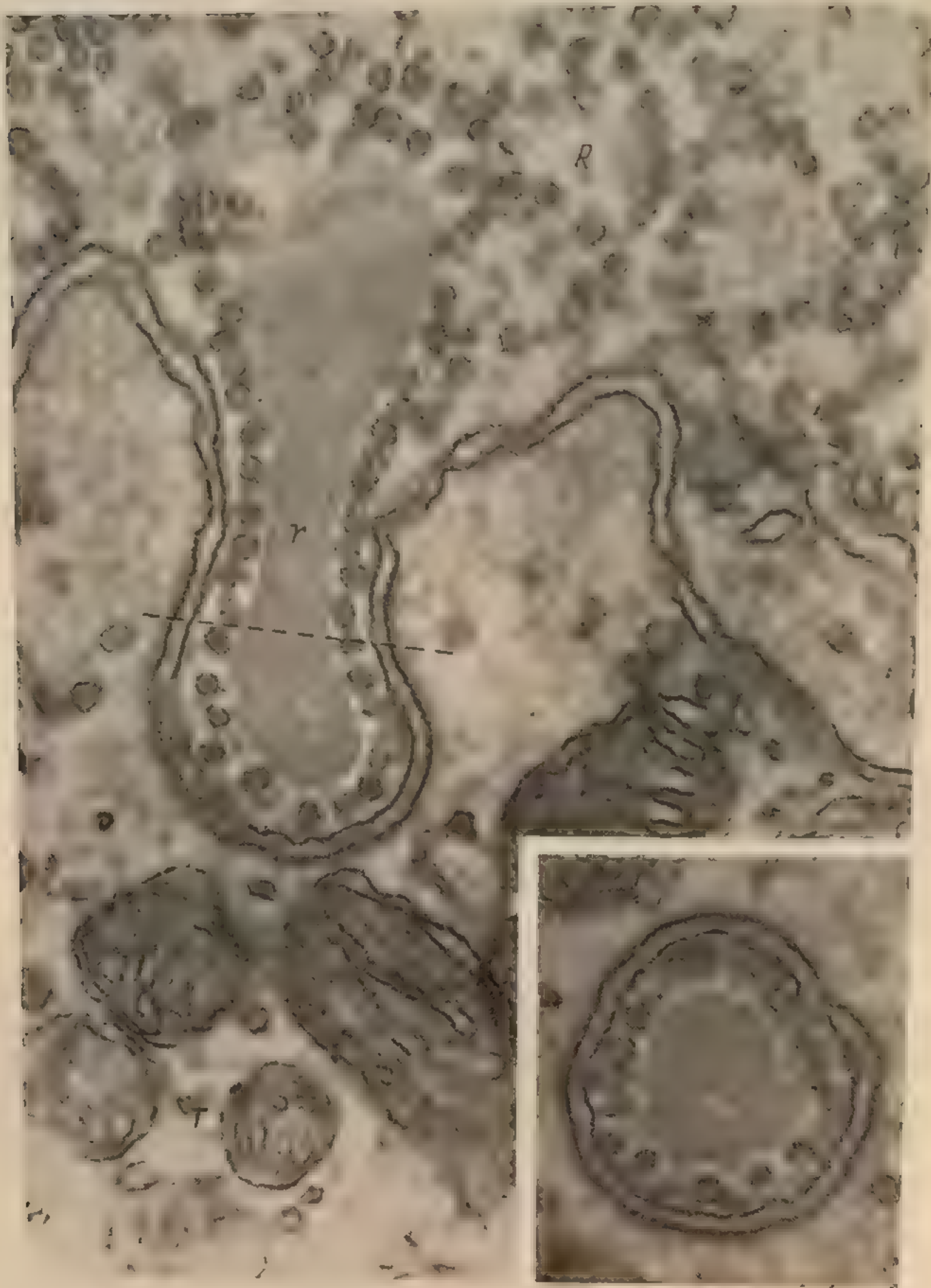


Рис. 7. Часть области контакта между электрорецепторной клеткой ( $R$ ) с нервными окончаниями ( $T$ ) в ампулярном органе ската *Kryptopterus bicirrhus*. Пресинаптический стержень или лента ( $r$ ) является плотной структурой, окруженной синаптическими пузырьками. На вставке показан поперечный срез стержня вдоль той плоскости, которая обозначена пунктирной линией.

$\times 85\ 000$ . Вставка —  $\times 97\ 000$ .



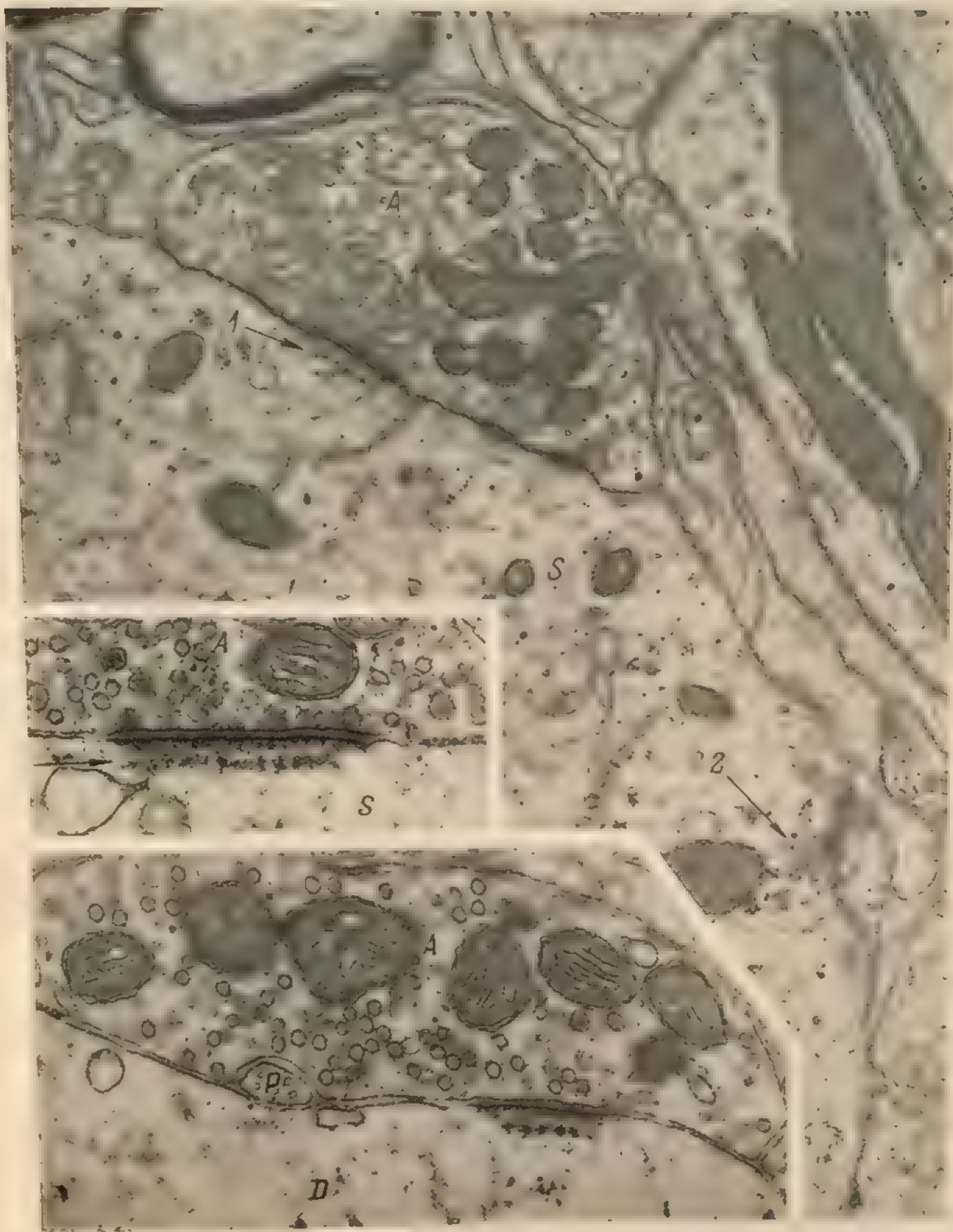


Рис. 8. Электронная микрофотография части сомы (S) в глазодвигательном ядре кошки. Пресинаптическая терминаль (A), которая содержит пузырьки и митохондрии, формирует синапс с телом клетки. Совокупность субсинаптических плотных телец (1) показана на поперечном срезе этого синапса. На тангенциальном срезе (2) субсинаптические тельца выглядят как шестиугольная организация плотных профилей. Вставки показывают подобные синапсы на соме клетки и на дендрите (D).

× 30 000. Вставки — × 50 000.



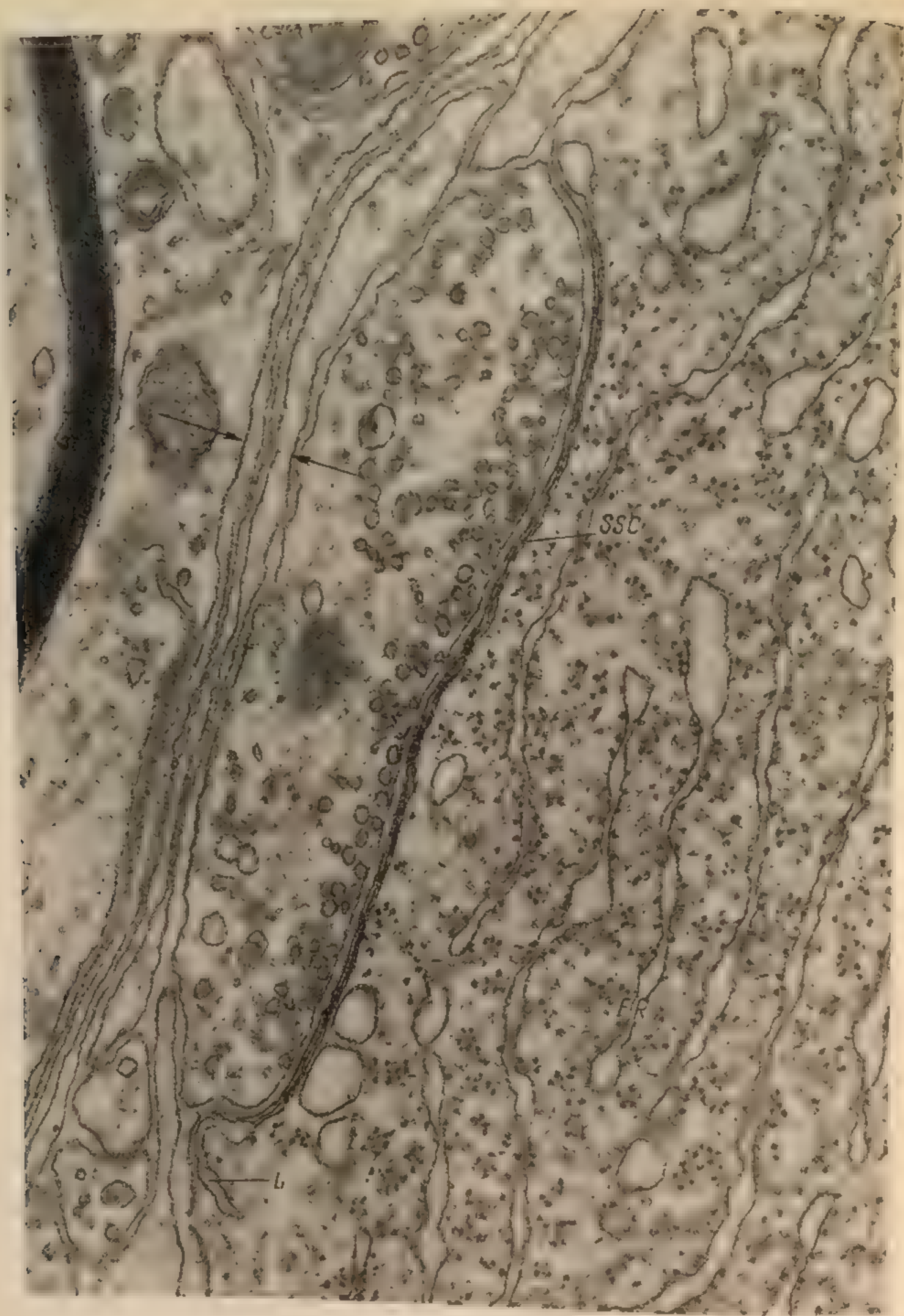
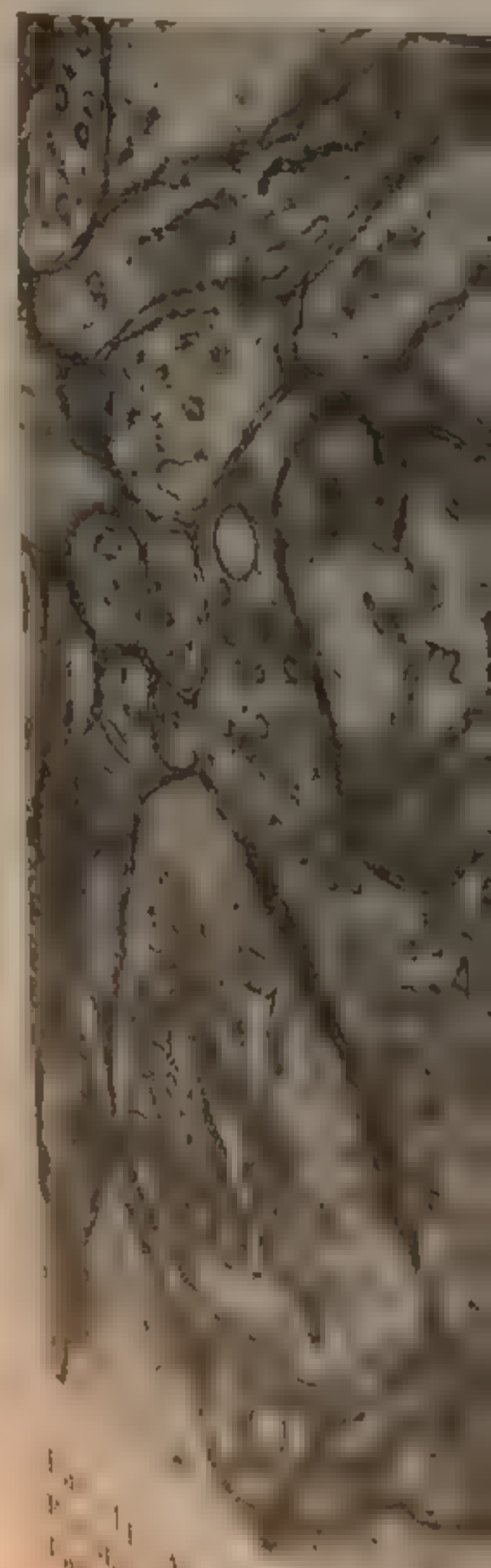


Рис. 9. Аксосоматический синапс из глазодвигательного ядра лягушки. Аксон лежит в плоском углублении поверхности сомы клетки. Субсинаптические цистерны (SSC) лежат под всей областью пре- и постсинаптических элементов. Хотя мембраны в центральной части субсинаптической цистерны плотно соединены, это не наблюдается в периферических участках структуры, где четко виден просвет (L). Гранулярный срезах можно видеть связи между субсинаптической цистерной и эндоплазматическим ретикулом. Тонкий слой глии (стрелки) окружает пресинаптический элемент и, возможно, изолирует его от соседних структур.

× 50 000.

Пример специально в анм  
... цистернами (SSC).  
... синаптический контакт с  
... в синапсе, образованном окр  
... Такая цистерна отсутствует  
... окр. А<sub>2</sub>, в кот. р. м. пр  
... дру



Аксо-дендритный синапс  
... пре- и постсинаптическ  
... цистерны (SSC) и эндоплазматического ретикула  
... аппарата



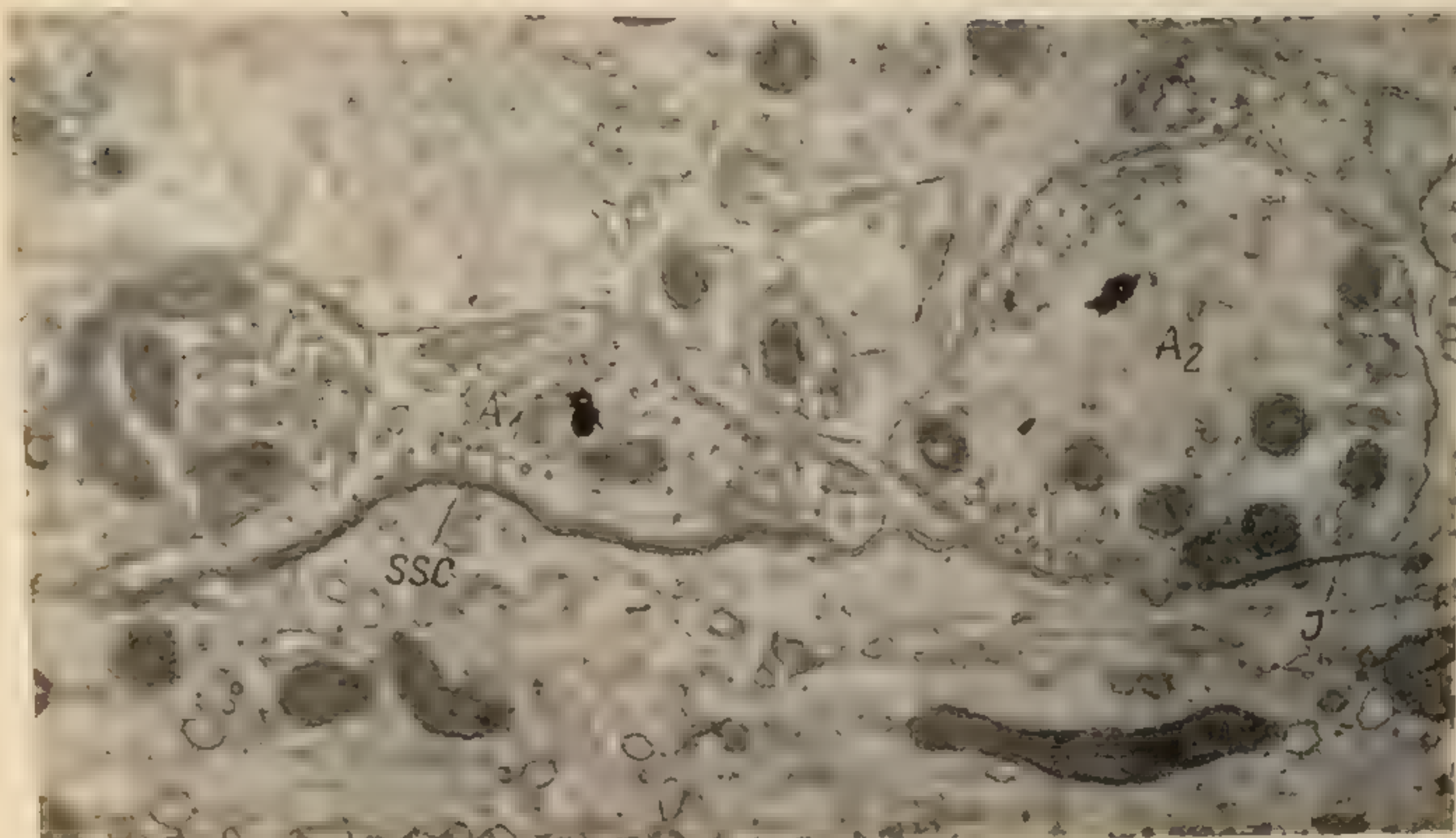


Рис. 10. Пример специальной взаимосвязи между пресинаптическим элементом и субсинаптическими цистернами (SSC). Видны две аксонные терминали ( $A_1$ ,  $A_2$ ), устанавливающие синаптический контакт с телом клетки. Субсинаптическая цистерна находится в синапсе, образованном окончанием  $A_1$ , и располагается почти под всем окончанием. Такая цистерна отсутствует в области электротонического синапса, образованного окончанием  $A_2$ , в котором пре- и постсинаптические мембраны тесно прилегают друг к другу ( $J$ ).

×24 000.

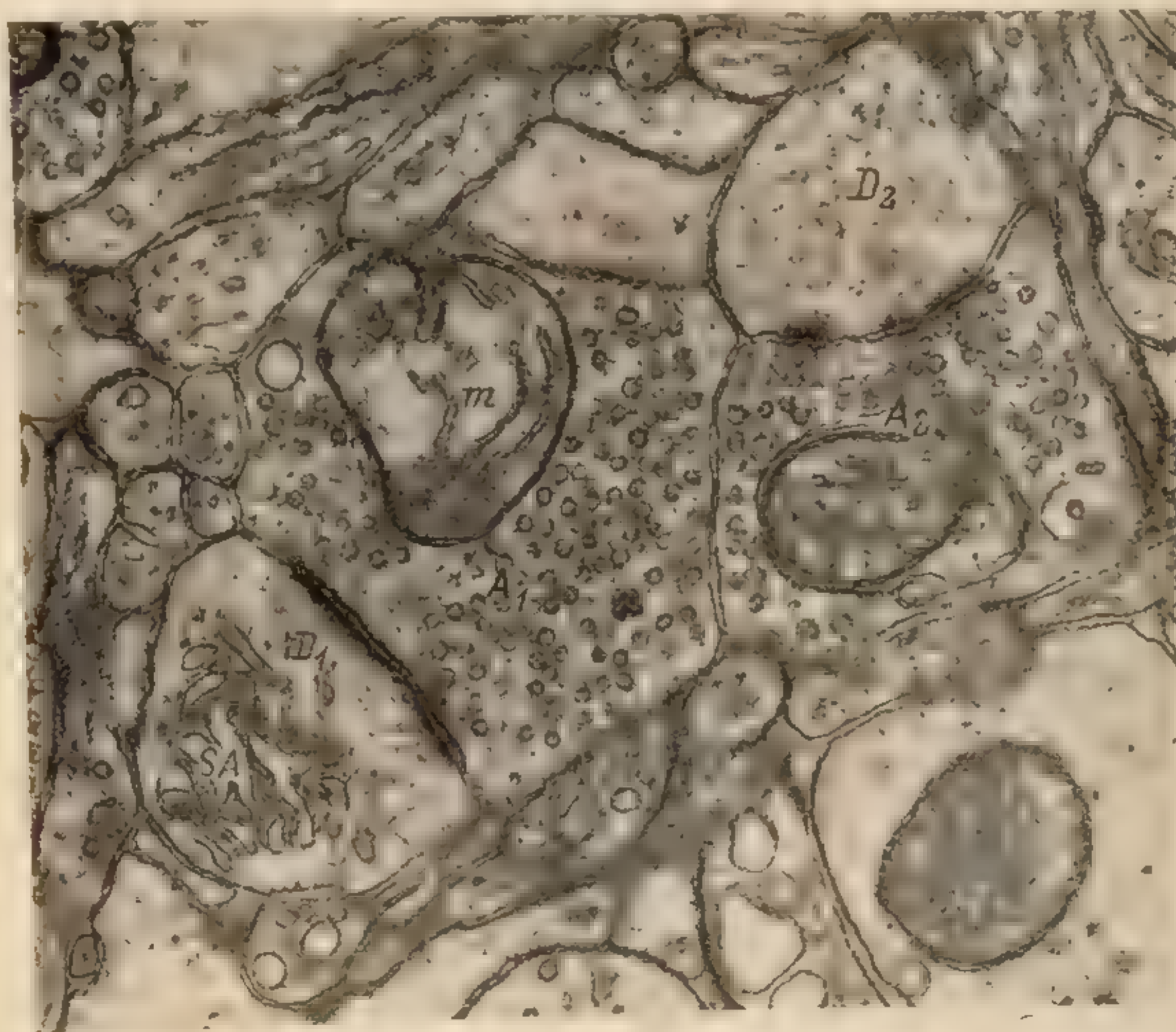


Рис. 11. Аксодендритные синапсы в сенсоромоторной области коры кошки. Пре- и постсинаптические мембраны утолщены за счет плотного цитоплазматического материала, постсинаптические утолщения более заметны. Шипиковый аппарат (SA) находится в отростке  $D_1$ .

$A_1$ ,  $A_2$  — аксоны,  $D_1$ ,  $D_2$  — дендритные отростки,  $m$  — митохондрия. ×42 000.



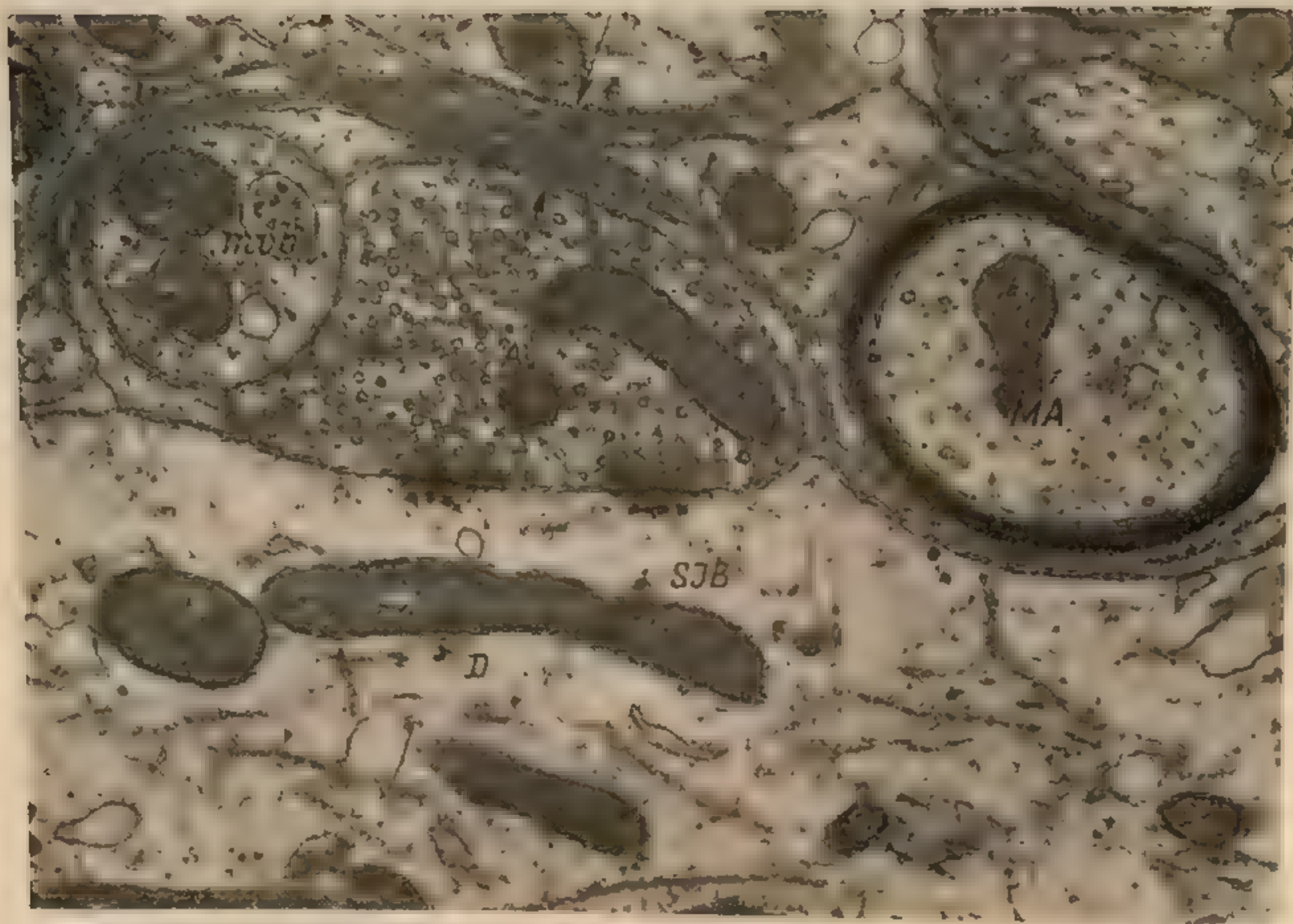


Рис. 12. Аксодендритные синапсы в глазодвигательном ядре обезьяны (Rhesus). Окончание (A) содержит светлые пузырьки и митохондрию; оно формирует синапсы с небольшим дендритом, который содержит видимое на поперечном сечении мультивезикулярное тело (mvb), и с большим дендритом (D), срезанным продольно. Два рода субсинаптических телец (SJB) большого дендрита связаны с плотным «утолщением» постсинаптической мембраны. Окончание и небольшой дендрит отделены от соседнего нейрона несколькими тонкими глияльными полосками (между стрелками). Миелинизированный аксон (MA) виден в поперечном срезе.

× 30 000.



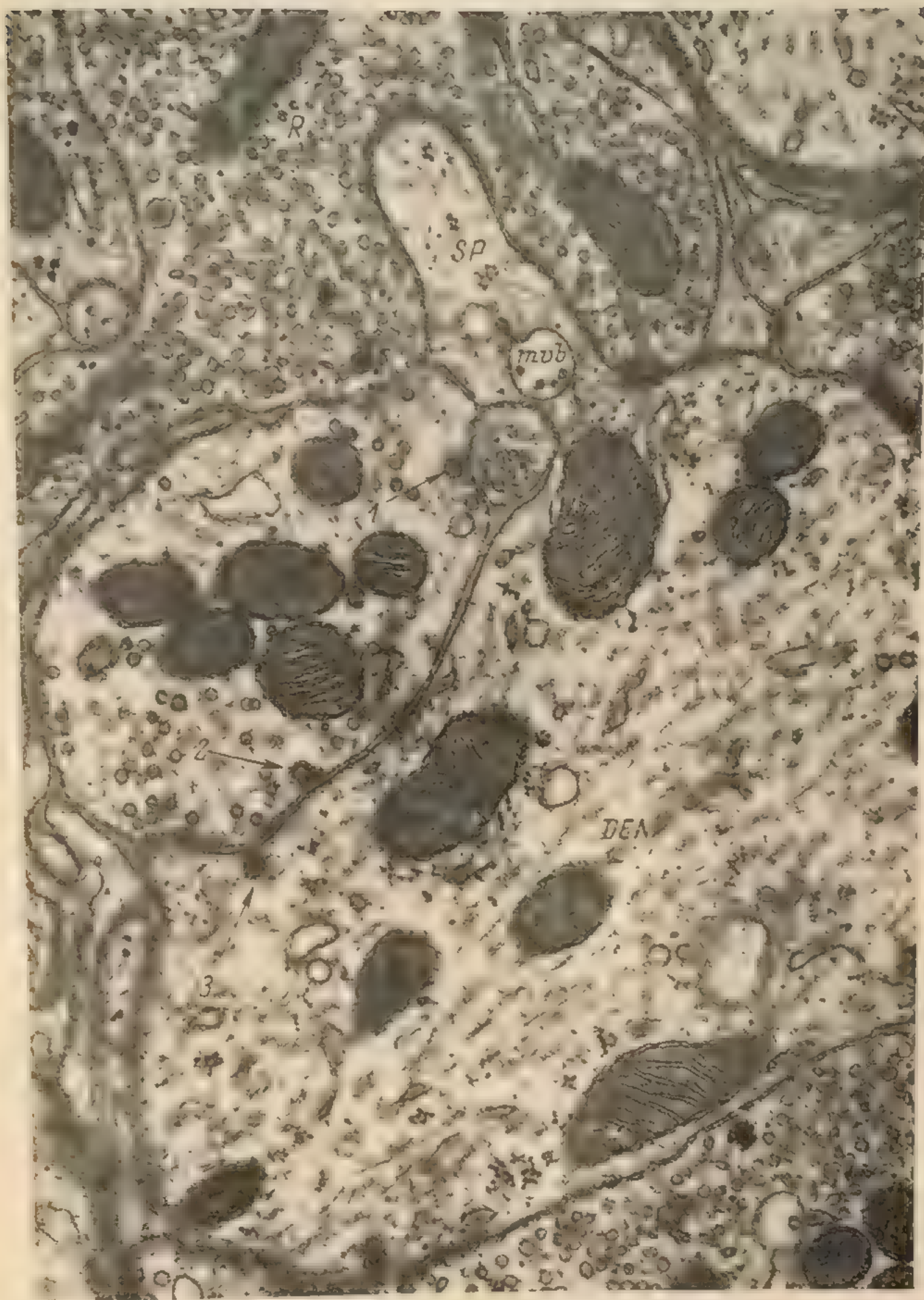


Рис. 13. Аксодендритные синапсы на шипике из глазодвигательного ядра кошки. Дендрит (DEN), который образует шипик (SP), перерезан в поперечной плоскости. Он содержит митохондрии и продольно ориентированные микротубулы. Имеют место окруженные оболочкой инвагинации в аксонной мембране (1, 2) и в постсинаптической дендритной мембране (3). Оболочка состоит из плотного цитоплазматического материала. Дендритный шипик содержит мультивезикулярное тело (mvb). Эти структуры идентифицированы как носители материала, поглощаемого пиноцитозом. Аксонный отросток (R), содержит многочисленные электронносветлые пузырьки и несколько везикул с плотным ядром.

× 40 000.



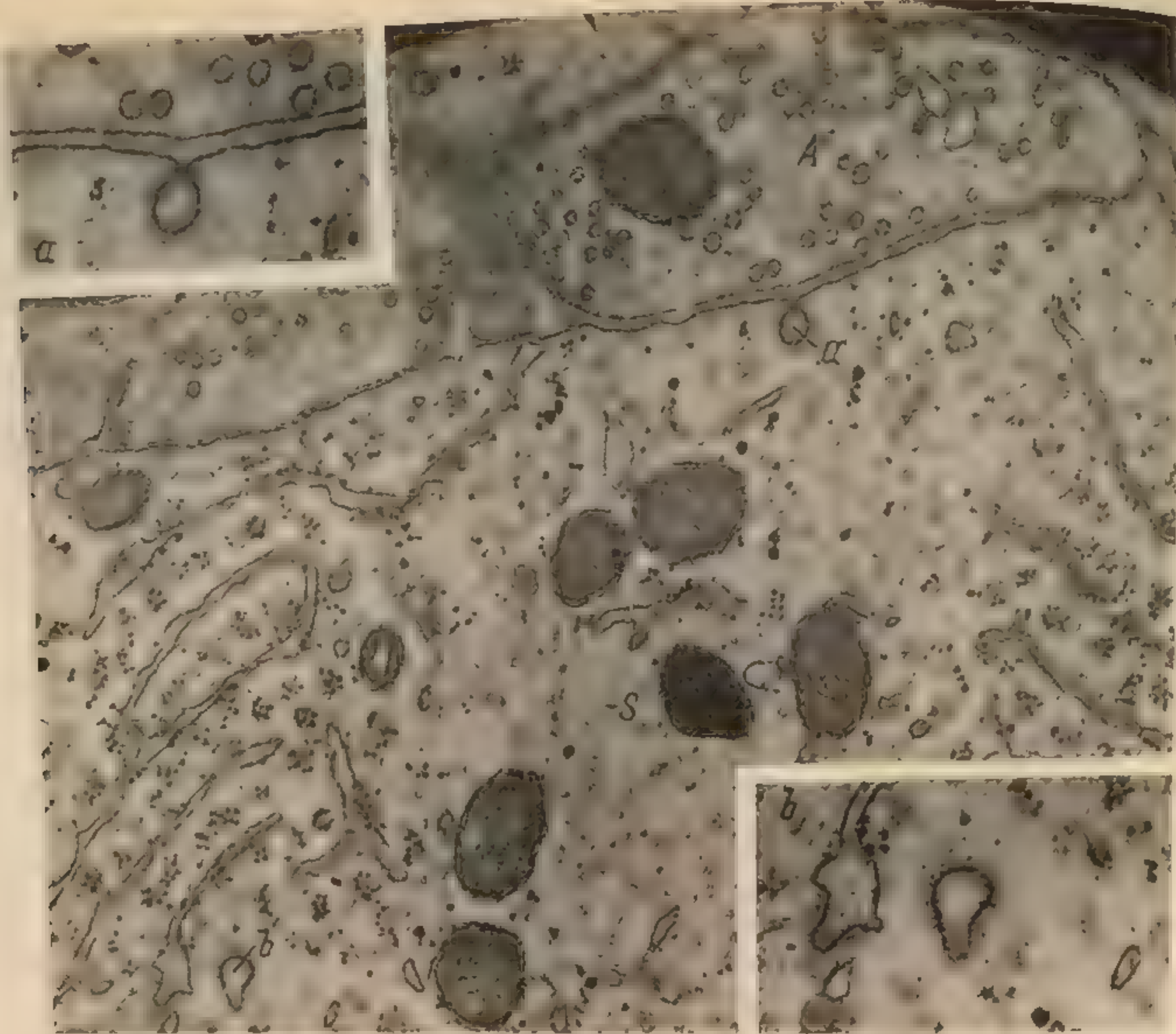


Рис. 14. Аксосоматический синапс из глазодвигательного ядра кошки. Аксонная терминаль (A) содержит пресинаптические пузырьки и митохондрии. Видна образованная постсинаптической мембраной и покрытая оболочкой инвагинация (a) и окруженный оболочкой внутриклеточный пузырек (e). Эти же увеличенные образования показаны на вставках в левом верхнем и правом нижнем углах.

×36 000. Вставки — ×60 000. S — сома.

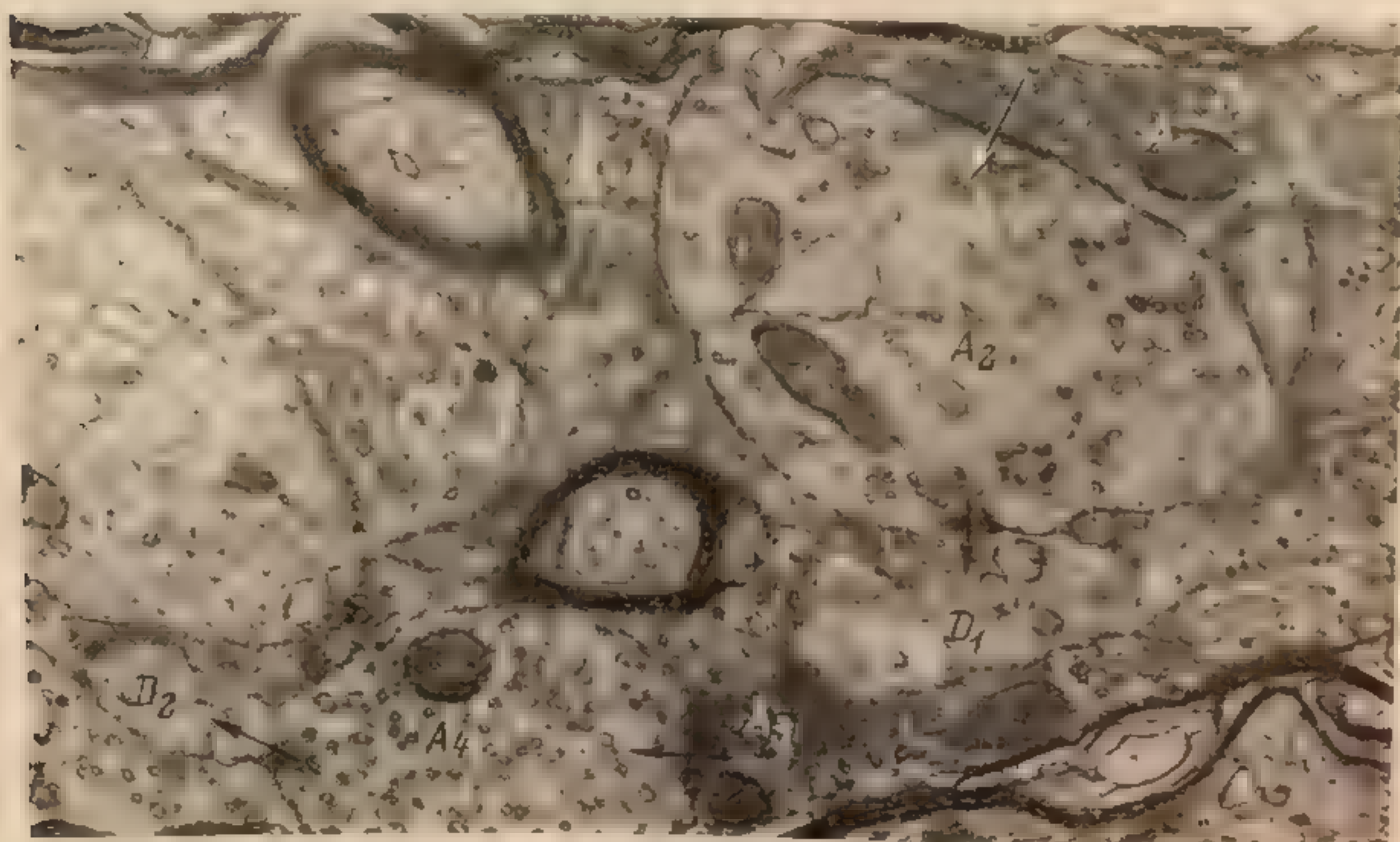


Рис. 15. Аксоаксональные синапсы из глазодвигательного ядра обезьяны. Аксонное окончание (A<sub>1</sub>) является пресинаптическим по отношению к аксону (A<sub>2</sub>), который в свою очередь формирует аксодендритный синапс с дендритом (D<sub>1</sub>). Аксонное окончание (A<sub>3</sub>) формирует аксоаксональное синаптическое соединение, в котором аксон A<sub>4</sub> является постсинаптическим элементом. В то же время окончание аксона A<sub>4</sub> является пресинаптическим по отношению к дендриту (D<sub>2</sub>).

×21 000.



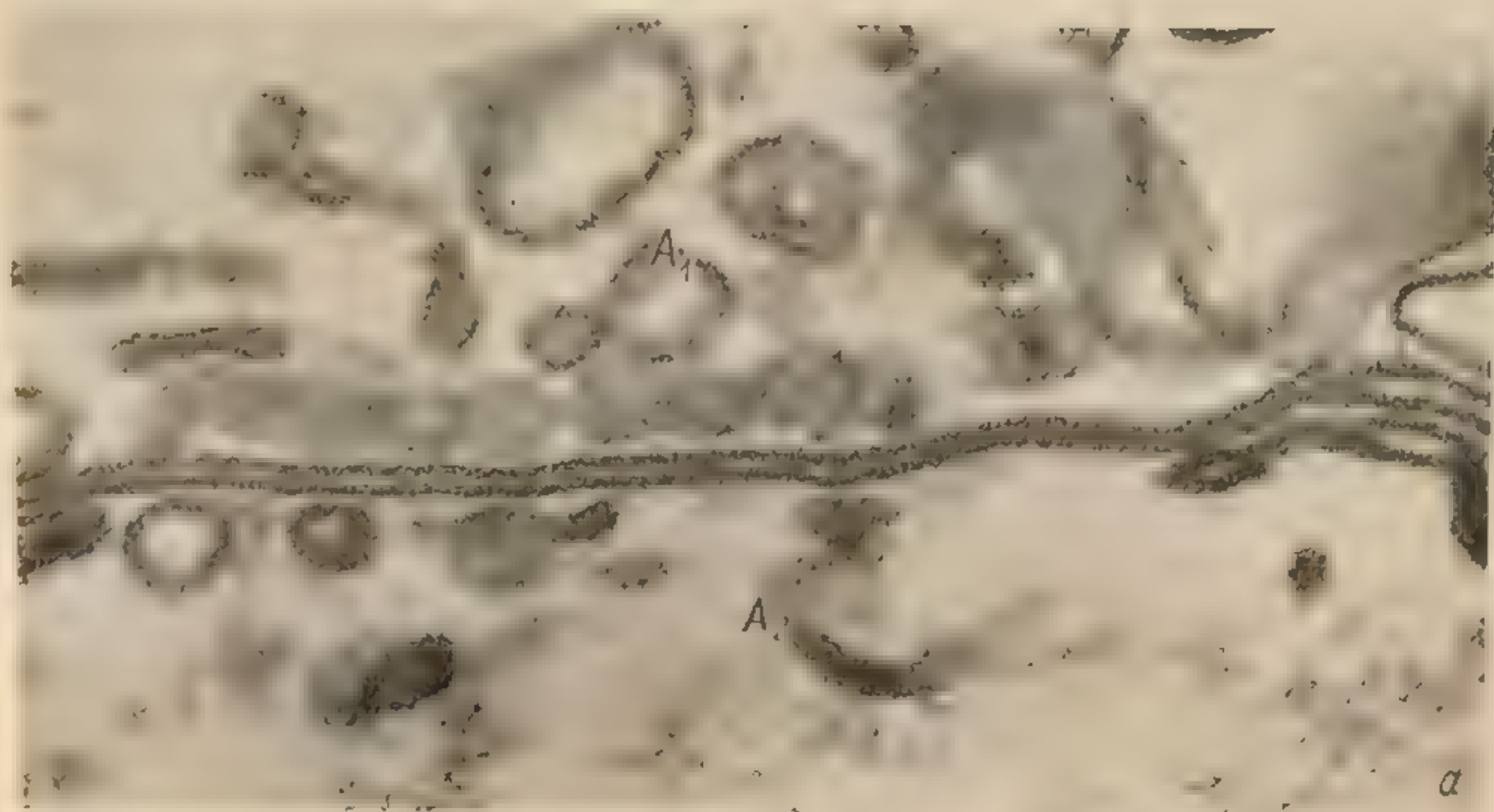


Рис. 16. *a* — очень тонкий срез через септальный синапс из вентральной цепочки рака. Видно, что тесный контакт мембраны представляет собой соединение с разрывом («gap junction»), в котором сближенные мембраны разделены тонкими пробелами, сообщающимися с внеклеточным пространством. Общая толщина тесного сближения мембран составляет приблизительно  $180 \text{ \AA}$ . В обоих аксонах ( $A_1$  и  $A_2$ ) септального синапса содержатся синаптические пузырьки.  $\times 130\,000$ . *б* — тесное сближение мембраны аксона ( $A$ ) и дендрита ( $D$ ) гигантского электродвигательного нейрона в продолговатом мозге электрического ската (*Malapterurus electricus*). Косо срезанное тесное сближение пре- и постсинаптических мембран обнаруживает правильную поперечную исчерченность с периодичностью около  $100 \text{ \AA}$  (см. стрелки).  $\times 315\,000$ . Вставка — щель толщиной  $20 \text{ \AA}$  может быть видна между тесно сближенными мембранами электротонического синапса между аксоном и мотонейроном в глазодвигательном ядре лягушки *Rana pipiens*.  $\times 350\,000$ .



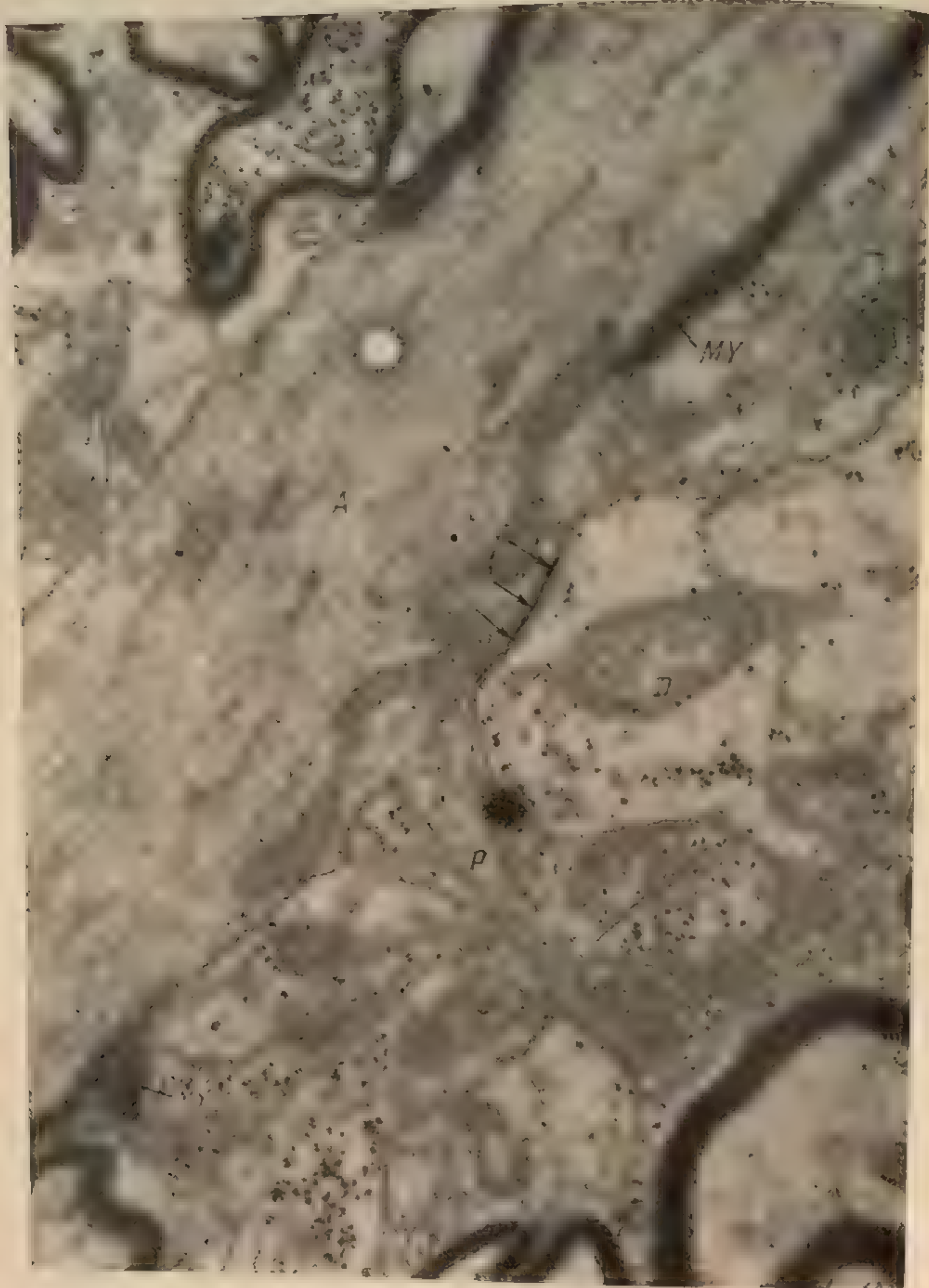


Рис. 17. Узловой синапс из ядра, контролирующего мышцу плавательного пузыря рыбы *Muoheserphalus*. Окончание миелинизированной оболочки (MY) видно с обеих сторон перехвата. Стрелками указана область тесного контакта пресинаптической мембраны аксона (A) с постсинаптической мембраной дендрита (D). В этом ядре была продемонстрирована электротоническая передача. Тонкий отросток (P) отходит от аксона в нейропил.

×25 000.





Рис. 18. *a* — электротонический синапс глазодвигательного ядра рыбы *Astroscopus*. Область тесного сближения мембраны тела клетки (*S*) и мембраны аксона (*A*).  $\times 50\,000$ . *б* — нейрональные отростки из ядра ритмоводителя продолговатого мозга, контролирующего электрический орган рыбы *Sternopygus*. На электроннограмме указана обширная область тесного сближения мембран между двумя дендритами ( $D_1$ ,  $D_2$ ). В области *T* тесное сближение мембран срезано тангенциально, благодаря чему видна периодическая исчерченность на расстоянии около  $100\text{ \AA}$ .

$\times 114\,000$ .



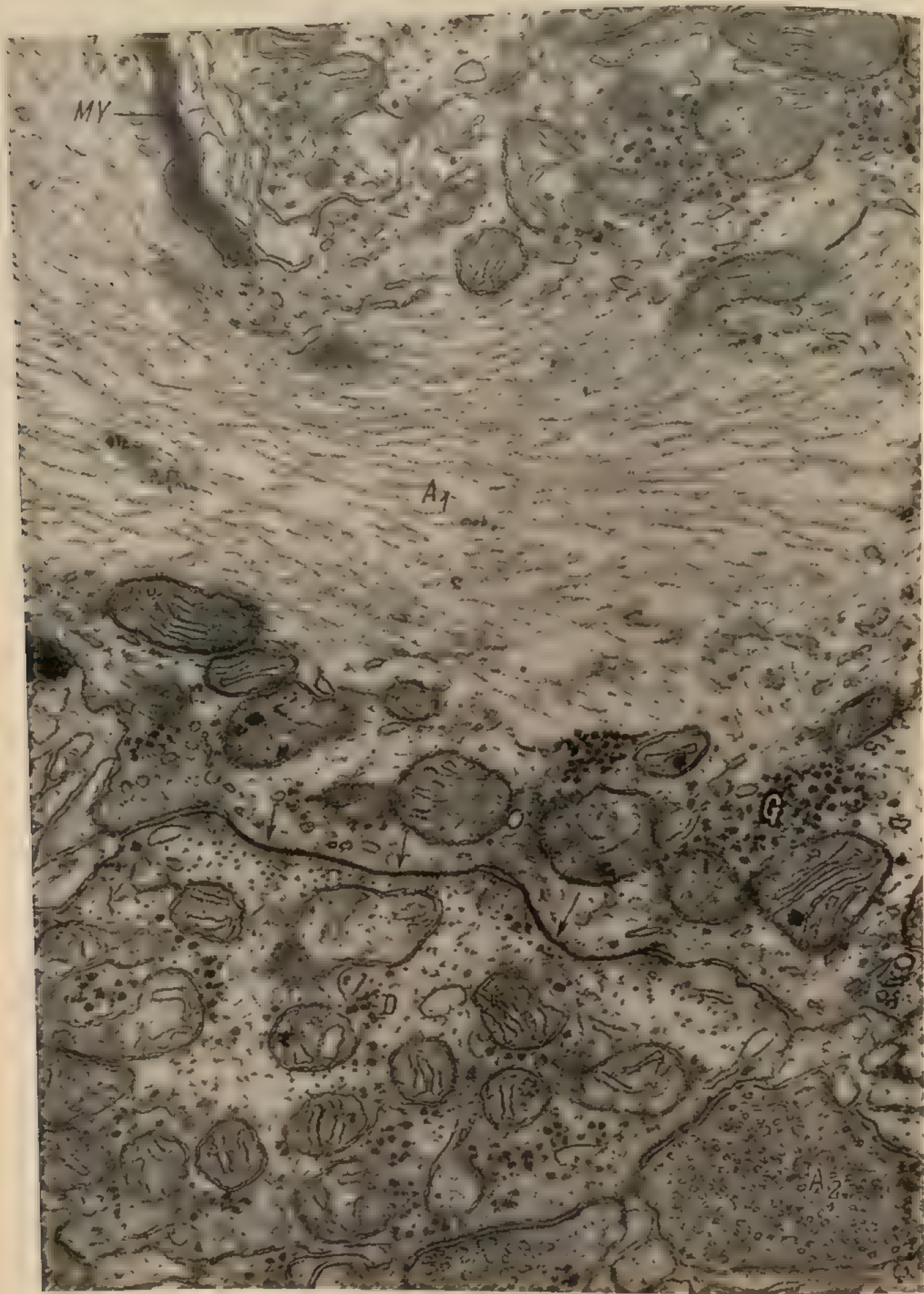


Рис. 19. Аксодендритные синапсы ядра ритмоводителя рыбы *Sternopygus*. Области тесного сближения мембран (стрелки) в синапсе между аксоном ( $A_1$ ) и дендритом ( $D$ ). Аксон ( $A_1$ ) сохраняет миелин ( $MY$ ) вплоть до окончания. Второй аксонный отросток ( $A_2$ ) содержит многочисленные синаптические пузырьки и также устанавливает синаптический контакт с дендритом. В плоскости этого среза синапс, образованный аксоном  $A_2$ , характеризуется четко выраженной синаптической щелью.

× 37 000.  $G$  — гранулы гликогена.



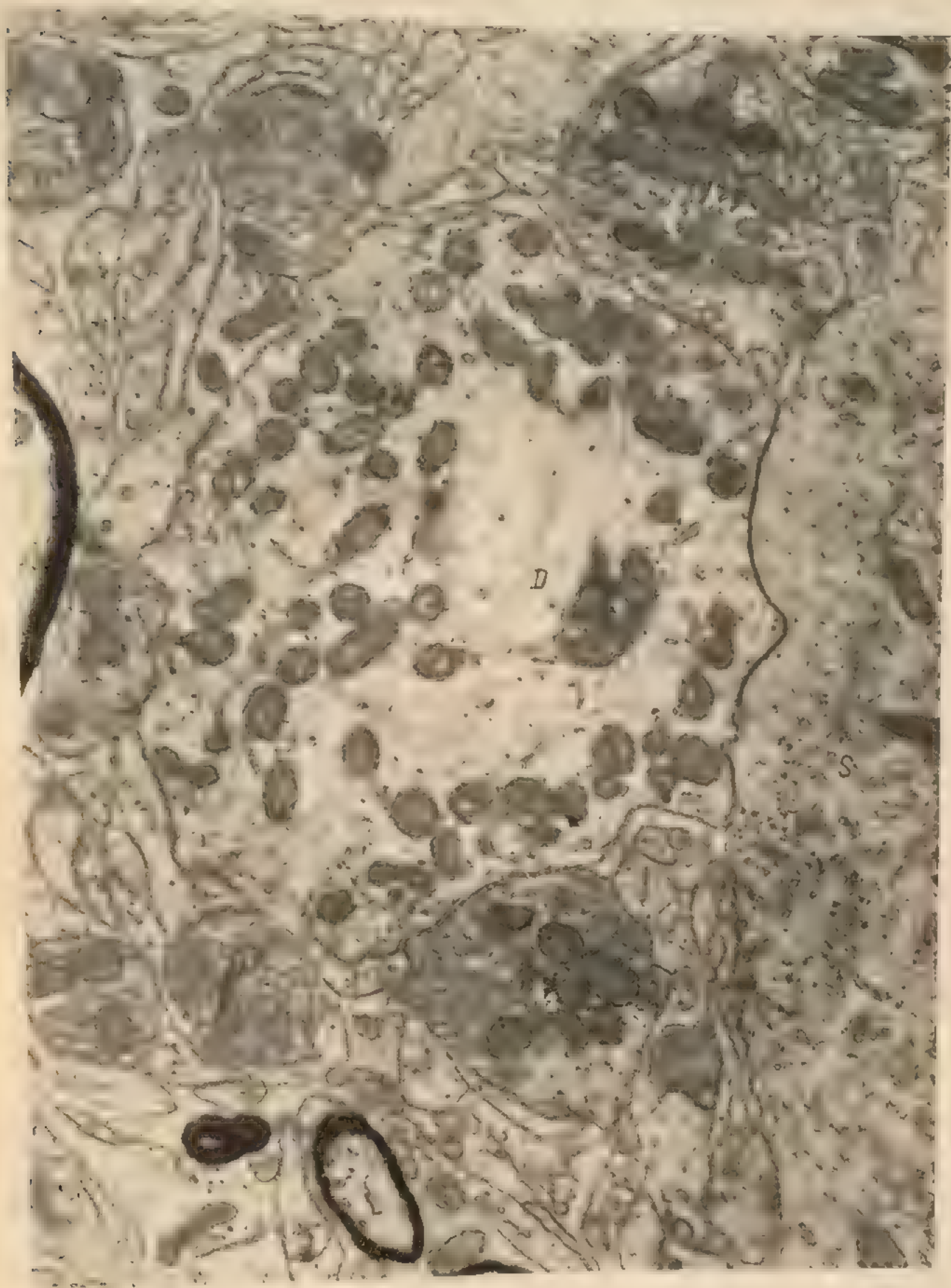


Рис. 20. Синаптические окончания передающих ядер продолговатого мозга рыбы мормиры. Два аксонных отростка ( $A_1$  и  $A_2$ ), содержащих пузырьки и митохондрии, образуют контакты с дендритом ( $D$ ). В области синаптического контакта существует четкая внеклеточная щель. Аксон ( $A_1$ ) также образует синаптический контакт с телом клетки ( $S$ ). Обширная область тесного сближения мембран, формирующих электро-тонический синапс между дендритом и телом клетки, обеспечивает прямой путь для связи с низким сопротивлением.

× 23 000.



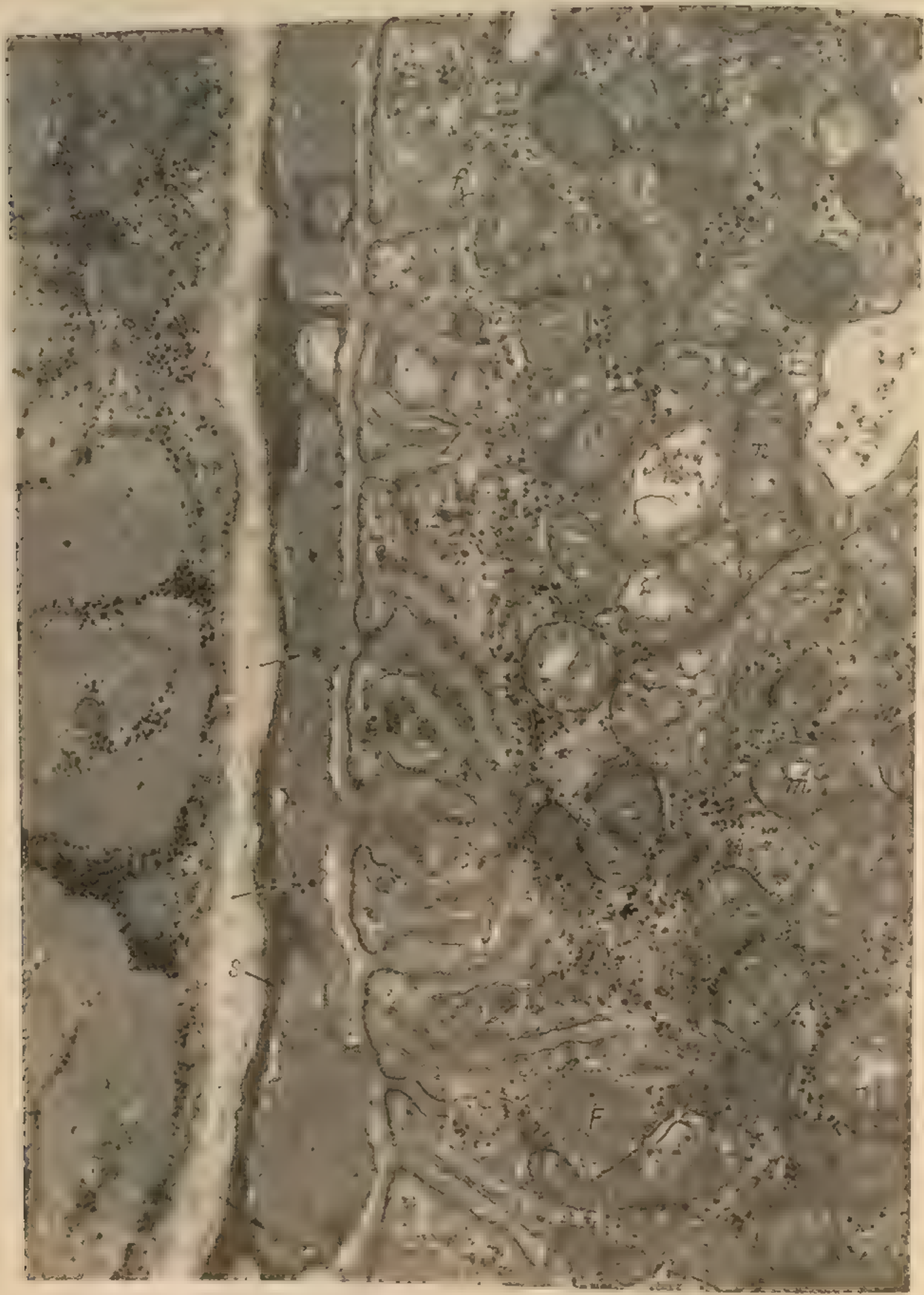


Рис. 21. Срез двигательной концевой пластинки из 87-дневной культуры нервно-мышечной ткани. Спинной мозг крысиного эмбриона культивировался вместе с пространственно выделенной взрослой скелетной мышцей. Вентральные спинномозговые нейриты образовали типичные двигательные концевые пластинки с субневральными складками (*h*). Кроме зоны синаптического контакта, аксоновые терминали покрыты оболочкой из отростка шванновской клетки (*S*). Несколько электронноплотных пузырьков (указаны стрелками) могут быть обнаружены в аксонных терминалях.

*m* — митохондрия, *F* — миофиламенты.  $\times 17\ 000$ .

Установлено, что в синапсах имеются электронноплотные пузырьки, которые могут быть обнаружены в аксонных терминалях. Эти пузырьки, вероятно, содержат нейротрансмиттеры. В синапсах также обнаружены митохондрии, которые обеспечивают энергией синаптическую передачу. Кроме того, в синапсах обнаружены различные ферменты, участвующие в метаболизме нейротрансмиттеров. Все это указывает на то, что синапсы являются сложными структурами, в которых происходит передача информации от нервной клетки к мышце.

**Морфологические особенности синапсов**

Дальнейшее изучение синапсов позволит установить, как именно происходит передача информации от нервной клетки к мышце. Это будет важно для понимания различных заболеваний, связанных с нарушением синаптической передачи. Например, при миастении гравис происходит нарушение синаптической передачи из-за аутоиммунного процесса. Изучение синапсов может помочь в разработке новых методов лечения таких заболеваний.



## Морфология возбуждающих и тормозящих синапсов

Хотя возбуждающие и тормозящие пути физиологически различимы в нервной системе позвоночных, непосредственно разграничить эти типы путей на основании только морфологических критериев трудно. Грей (Gray, 1959) предложил классифицировать синапсы на основании уплотнений цитоплазмы, связанных с пре- и постсинаптическими мембранами, на I и II тип. Впоследствии Экклс (Eccles, 1964) предположил, что II тип синапсов ответствен за передачу торможения, в то время как I тип — за передачу возбуждения. Хотя некоторые данные (Colonnier, 1968) говорят в пользу существования определенных корреляций между I и II типом и процессами возбуждения и торможения соответственно, существует много исключений из этих обобщений. Разделение между синапсами I и II типа не может быть очень четким (Van der Loos, 1965; Rappas, 1966a; Peters et al., 1970). Распределение синапсов II типа нельзя связать с телами клеток, так же как распределение синапсов I типа — только с дендритами (Rappas, 1966a). Более того, тормозящие постсинаптические потенциалы регистрируются в гиппокампе новорожденных котят при отсутствии аксосоматических синапсов (Schwartz et al., 1968). Учизоно (Uchizono, 1965) предложил разделение возбуждающих и тормозящих синапсов на основании формы пузырьков. Лени и Рииз (Lenn, Reese, 1966) показали, что два типа аксосоматических синапсов в трапецевидном ядре могут различаться по величине синаптических пузырьков, — чаще-подобные окончания имеют большие круглые пузырьки, а булавовидные окончания — меньшие пузырьки. Эти данные недавно подтвердил и углубил Накаяма (Nakajima, 1971). Бодиян (Bodian, 1966c) также описал два основных типа синапсов на спинальных мотонейронах. Действительно, значительное количество современных данных (Colonnier, 1968; Gray, 1969) позволяет показать, что имеются две популяции синаптических терминалей, которые можно разделить на основании формы пузырьков. Различие в форме и величине пузырьков в некоторых пресинаптических отростках позволило предположить, что на основании изучения их тонкой структуры можно будет сделать заключение о функции данных соединений.

Очевидно, что разработка морфологического способа идентификации возбуждающих и тормозящих соединений будет представлять собой значительный успех.

## Морфологические изменения, связанные с синаптической активностью

Дальнейшее изучение тонкой структуры пресинаптических элементов вместе с установлением квантовой природы синаптических потенциалов (Del Castillo, Katz, 1954) позволило надеяться, что физиологические изменения в синапсах смогут найти непосредственное отражение в различных морфологических изменениях. Хотя литература, рассматривающая этот вопрос, обширна, нельзя отметить особого прогресса в решении данной проблемы. Каждому сообщению, демонстрирующему морфологические изменения, непосредственно связанные с активностью (De Robertis, 1958), соответствует сообщение, отрицающее эти изменения (Mountford, 1963). Не было показано морфологических изменений, связанных с изменениями постсинаптической проводимости, лежащими в основе химической передачи (Katz, 1962). С другой стороны, было обнаружено изобилие изменений в пресинаптических отростках. Различные исследователи показали уменьшение величины пузырьков (De Robertis, 1964), общее сокращение



количества пузырьков в терминали (Ross et al., 1962) и возле пресинаптической мембраны (Siegesmund et al., 1969) и уменьшение числа пузырьков в участках, расположенных против субсинаптических складов в нервно-мышечных синапсах (Hubbard, Kwanbunbumpen, 1968).

Полное или частичное истощение биогенных аминов резерпином (Hassler, Bak, 1966), оксипертином (Bak et al., 1969) или ангиотензином (Nahas et al., 1967) можно было связать не с изменениями числа плотных пузырьков, обнаруживаемых в нейронах хромаффинных клеток, а скорее с видом плотных включений в этих пузырьках. Включения полностью или частично теряют свою плотность. Эти фармакологические вмешательства позволяют предположить, что, во-первых, биогенные амины могут быть связаны с плотными пузырьками и, во-вторых, что уменьшение биогенных аминов не должно сопровождаться изменениями в величине или количестве пузырьков. Тщательные исследования лаборатории Катца показали, что на электронномикроскопическом уровне нет существенных структурных изменений после интенсивной стимуляции нервно-мышечных синапсов (Birks, 1966).

Последние исследования тонкой структуры гиппокампа во время продолжительного, экспериментально вызванного судорожного припадка также не обнаруживали ультрамикроскопических изменений (Schwartz et al., 1970). Не было обнаружено ультраструктурных различий между нормальными синапсами в культуре ткани и синапсами, электрическое «молчание» которых было вызвано применением ксилокаина. Таким образом, выделение медиатора в виде дискретных квантов может и не отражаться морфологически в виде изменений числа и размеров пресинаптических пузырьков.

Хотя большинство работ, посвященных сопоставлению структурных и функциональных изменений в синапсах, построены на сомнительных результатах, о двух работах последних лет в этой связи следует упомянуть.

Крагг (Cragg, 1969) показал, что резкие изменения световых ощущений у новорожденных крыс могут вызывать легко обратимые ультраструктурные изменения в синаптическом соединении палочек сетчатки с биполярными клетками. Терминали рецепторов сетчатки обнаруживают небольшое, но в то же время статистически достоверное увеличение по ширине во время длительного пребывания в темноте, а синаптические пузырьки, число которых как будто сохраняется постоянным, рассеиваются. Постсинаптические отростки представляются несколько более плотными у животных, выросших в темноте. Многие из этих изменений исчезают в течение нескольких минут пребывания животного на свету.

В опытах с нервно-мышечными соединениями Мауро и его сотрудники (Longenecker et al., 1970) экспериментально снижали частоту миниатюрных потенциалов концевой пластинки и наблюдали при этом сопутствующее исчезновение синаптических пузырьков. В изолированном нервно-мышечном препарате, находящемся в течение 1—4 часов в яде паука кара-курта, не удается зарегистрировать миниатюрных потенциалов концевой пластинки (Longenecker et al., 1970). Исследование такого препарата под электронным микроскопом обнаружило незначительное количество синаптических пузырьков, а то и полное их отсутствие. Кларк с соавторами (Clark et al., 1970) получил аналогичные результаты в опытах с гипертоническим раствором сахарозы, подтвердив более ранние данные Блюх с соавторами (Blioch et al., 1968). Если допустить, что в работе Кларка действительно исследовалась область синаптических окончаний, а не более проксимальные области двигательного аксона, то эта работа может считаться первым исследованием, в котором прове-



дена прямая корреляция между морфологически обнаруживаемыми синаптическими пузырьками и физиологически регистрируемыми синаптическими потенциалами в химическом синапсе.

## II. ЭЛЕКТРОТОНИЧЕСКИЙ СИНАПС

В настоящее время уже твердо установлено, что передача возбуждения в синапсах осуществляется в основном химически. Прямое экспериментальное доказательство химической передачи было проведено лишь в нескольких структурах (Eccles, 1964; Bennett, 1968). С другой стороны, четкие асимметричные образования, характерные для соединений химического типа, обнаруживаются повсюду в нервной и эффекторной системах и совершенно отсутствуют во всех других тканях. Поэтому с морфологической точки зрения химическую передачу следует считать наиболее распространенной в нервной системе. Однако в некоторых областях удается четко показать наличие синапсов с электрической передачей. Физиологически эти синапсы характеризуются тем, что в отличие от химических они не дают синаптической задержки и что в них возможно распространение тока от нейрона к нейрону, т. е. электрическая связь. Две особенности электротонических синапсов позволяют отличать их морфологически от синапсов с химической передачей. Во-первых, в электротонических синапсах отсутствует синаптическая щель, составляющая в химических синапсах 200 Å. Синаптические мембраны тесно соприкасаются (рис. 16). Во-вторых, область тесного соприкосновения симметрична. Соединения, которые включают области тесного контакта мембраны, обнаруживаются не только в возбудимых тканях (нерве/мышце), но наблюдаются и во многих других.

### Области электротонической передачи

С развитием техники внутриклеточного отведения стало ясно, что электротоническая передача между нейронами наблюдается в ряде мест в нервной системе позвоночных и беспозвоночных. В физиологических исследованиях на гигантских аксонах кольчатых червей и раков, в частности на септированном латеральном аксоне рака, показано, что они имеют синапсы с электрической передачей (Као, 1960; Watanabe, Grundfest, 1961). Электронномикроскопические исследования септированных волокон рака, выполненные Хэма (Hama, 1959, 1961), показали существенные различия между этими септальными синапсами и синапсами с химической передачей. Робертсон (Robertson, 1961), исследуя гигантский двигательный синапс рака, предположил, что здесь может иметь место полная облитерация внеклеточных щелей. Первые два случая в центральной нервной системе позвоночных, где электрическая передача несомненно коррелируется с особой ультраструктурной специализацией, были обнаружены в гигантских электродвигательных нейронах рыб-мормирид (Bennett et al., 1963) и в булавовидных окончаниях на маутнеровских клетках золотой рыбки (Robertson et al., 1963). С тех пор проявление электрической связи ассоциировалось с наличием морфологически специализированных соединений у ряда дополнительных объектов: у супрабуллярных нейронов костистых рыб (Bennett, Nakajima et al., 1967a), у спинальных и бульбарных электродвигательных нейронов мормирид (Bennett, Pappas et al., 1967a), у гигантских электродвигательных нейронов электрического ската (Bennett, Nakajima et al., 1967b), у бульбарных нейронов — ритмоводителей и передающих нейронов рыб-гимнотид (Bennett, Nakajima et al., 1967a), у спинальных электродвигательных нейронов электрического угря, у мотонейронов плавательного пузыря



тетродона и подкаменного бычка (Pappas, Bennetts, 1966a), в глазодвигательных ядрах ряда костистых рыб (Bennett, Pappas, 1967; Kriebel et al., 1969) и в ресничном ганглии птиц (Takahashi, Nama, 1965; De Lorenzo, 1966). Во всех этих случаях внутриклеточное отведение четко продемонстрировало наличие электрической передачи.

С помощью электронномикроскопических исследований обнаружены также аналогичные синапсы в спинальных мотонейронах лягушки (Charlton, Gray, 1965, 1966) и в тангенциальном вестибулярном ядре цыпленка (Hinojosa, Robertson, 1967). Имеются некоторые физиологические доказательства электрической передачи в первой из названных выше структур (Grinnell, 1966).

В настоящее время в центральной нервной системе млекопитающих обнаружено только несколько участков с электротоническими синапсами. К ним относятся латеральное вестибулярное ядро крысы (Sotello, Palay, 1970), тригеминальное мезенцефальное ядро (Hinrichsen, Lagamendi, 1968, 1970) и соединение между палочками и биполярными клетками в сетчатке приматов (Dowling, Boycott, 1966). Недавние электрофизиологические исследования показали наличие электротонической передачи в мезенцефальном тригеминальном ядре (Baker, Llinas, 1970). Имеются также физиологические подтверждения такой передачи и в соединениях палочек с биполярными клетками (Ogden, 1966).

Данные изучения изменений проводимости и суммации возбуждающих постсинаптических потенциалов в спинальных мотонейронах кошки могут быть интерпретированы в пользу электротонической передачи; однако в спинном мозге позвоночных не обнаружено тесного соприкосновения мембран, а электрофизиологические данные могут быть согласованы и с представлением о химической передаче в области дендритов (Rall et al., 1967).

#### Тонкая структура электротонических синапсов

Наиболее важный морфологический критерий для идентификации нейронного соединения как электротонического синапса — это наличие тесного контакта между мембранами нейронов. Во всех случаях, когда синапсы с электрической передачей были обнаружены физиологически, при проведении соответствующих электронномикроскопических исследований был обнаружен тесный контакт между электрически соединенными нейронами.

Тесные контакты есть также в некоторых нервных тканях, где имеются участки низкоомной электрической связи (Dewey, Barr, 1964; Barr et al., 1965; Sheridan, 1966; Trelstad et al., 1966; Revel et al., 1967). На основании одних этих корреляций можно было бы сделать вывод, что передача является электрической. В действительности такая корреляция подкрепляется тем, что иногда можно экспериментально разобщить ранее связанные клетки и наблюдать соответствующее исчезновение тесного контакта. Поэтому вряд ли можно сомневаться, что в хорошо сохранных тканях тесные контакты между нейронными мембранами являются морфологическим отражением электрической передачи. Тем не менее морфологические данные не должны интерпретироваться без учета наличия электрической передачи. Например, хорошо известно, что определенная альдегидная фиксация тканей центральной нервной системы млекопитающих ведет к облитерации большинства внеклеточных пространств (Karlsson, Schultz, 1965), так что тесный контакт между нейронами и между нервными глиальными элементами проявляется как артефакт. Несмотря на это предостерегающее замечание, следует подчеркнуть, что действительно существует высокая степень корреляции между наличием специа-



лизированных соединений и электротонической передачей между клетками.

Электротонические синапсы были охарактеризованы как участки, где контактирующие плазматические мембраны «сплавлены» так, что внеклеточное пространство обштерируется (Bennett et al., 1963; Pappas, Bennett, 1966a). Однако недавние исследования, проведенные с помощью электронноплотных меченых веществ лантана (Revel, Karnovsky, 1967) и пероксидазы (Brightman, Reese, 1969), введенных внеклеточно, обнаружили пространства или каналы шириной примерно в 20 Å между контактирующими мембранами в электротонических соединениях (Revel, Karnovsky, 1967). Такие области тесных мембранных контактов были названы соединениями с разрывом (gap-junctions).

Кроме того, можно продемонстрировать существование второй серии каналов, обеспечивающих возможность перемещения молекул между цитоплазмой контактирующих клеток (Pappas, Bennett, 1966a; Bennett, Dunham et al., 1967; Bennett, Dunham, 1970). Наиболее вероятной локализацией внутриклеточных каналов, обеспечивающих такой переход, должны быть те участки тесного контакта, которые недоступны для индикаторов, введенных внеклеточно.

Таким образом, по современным представлениям, тонкая структурная характеристика электротонических синапсов включает в себя существование двух типов каналов — внутри- и внеклеточных. Тесный контакт может быть представлен как область интрацитоплазматических каналов, переплетающихся, но не сообщающихся с полигональной сетью внеклеточных каналов, ширина которых примерно 20 Å.

Необходимо подчеркнуть, что в некоторых не нервных тканях в тесных соединениях внеклеточное пространство может быть значительно меньше 20 Å (или полностью отсутствовать). Такие соединения имеются например, между эндотелиальными клетками капилляров в центральной нервной системе (Brightman, 1967), между паренхиматозными клетками печени (Goodenough, Revel, 1970) и между клетками кишечного эпителия.

#### Экспериментальное изучение электротонических синапсов

В ряде экспериментов на электротонических синапсах латерального септированного аксона рака сопротивление связи увеличивалось при механическом повреждении аксона, погружении его в растворы с низким содержанием хлора или кальция с последующим возвращением в физиологический раствор. В этих препаратах с помощью электронного микроскопа можно было исследовать септы, сопротивление связи которых измерялось с помощью внутриклеточных электродов.

В каждом случае увеличение сопротивления связи было обусловлено разделением контактирующих мембран в области тесного контакта и внедрением отростков шванновских клеток между разделенными синаптическими мембранами. Когда первая цепочка, находившаяся в растворе с низким содержанием хлора, отмывалась нормальным физиологическим раствором, сопротивление связи возвращалось к своей низкой величине и одновременно появлялся контакт в перегородке. Временное течение морфологических и физиологических изменений было одинаковым. Взаимосвязь между морфологическими и физиологическими данными лишний раз доказывает тождественность тесного мембранного контакта и места электрической связи, т. е. электротонического синапса. Внутриклеточные красители — флюоресцин и процеин желтый — легко проходят из одной цитоплазмы в другую через перегородку в нормальном препарате. После механического повреждения сопротивление перегородки возрастает и пере-



хода красителя через нее не наблюдается (Pappas et al., 1966). Таким образом, существует корреляция между физиологически определяемым увеличением сопротивления связи и морфологически выраженным затруднением передвижения флуоресцирующего красителя.

Несмотря на то что факты, приведенные выше, демонстрируют тесную взаимосвязь между физиологическими и ультраструктурными явлениями в электротонических синапсах, корреляция их не является полной. Увеличение сопротивления связи имеет место при уменьшении температуры, но оно не сопровождается явными изменениями в тонкой структуре электротонических синапсов в перегородках бокового гигантского волокна рака (Payton et al., 1969).

Экспериментальные исследования такого рода были выполнены также на гладкой и сердечной мышцах и эпителии различного типа. Барр, Деви, Бергер (Barr et al., 1965) наблюдали структурные изменения в тесных соединениях сердечной и гладкой мышцы, сопровождающие обратимые изменения сопротивления связи. Хорошо известно, что электрическая связь наблюдается, кроме мышечной и нервной тканей, еще во многих и что внутриклеточные красители могут двигаться изнутри клетки наружу (Loewenstein, 1966; Furshpan, Potter, 1968). Эмбриональные ткани обнаруживают и электрическую связь (Potter et al., 1966; Sheridan, 1966; Furshpan, Potter, 1968; Bennett, Trinkaus, 1970) и тесные соединения мембран (Trelstad et al., 1966). Механическое повреждение слюнных желез комара-звонца предотвращает интрацитоплазматическое передвижение красителя (Rose, 1970). Булливант и Ловенштейн (Bullivant, Loewenstein, 1968) экспериментально увеличивали сопротивление связи в слюнных железах *Ghignonymus*, обладающих низким сопротивлением такого рода. Доминирующий тип связи у этого объекта представляет собой не тесное мембранное соединение, а скорее «септированные десмосомы».

#### Типы электротонических синапсов

Как и в случае химических синапсов, локализация синаптических соединений может иметь функциональное значение. Электротонические синапсы могут быть аксосоматическими, аксодендритными, аксоаксональными, дендродендритными или соматосоматическими. Значение редко встречающихся дендродендритных или соматосоматических химических синапсов не всегда очевидно; дендродендритные же и соматосоматические электротонические синапсы играют очевидную роль в прямом соединении клеток, обеспечивая их синхронизацию (Bennett, 1968). Клетки, входящие в состав эффекторного ядра, к тому же могут быть соединены не непосредственно. Два гигантских электромоторных нейрона электрического ската, иннервирующие весь электрический орган, тесно соединены, но не образуют электротонических синапсов друг с другом. Соединение осуществляется, по-видимому, через пресинаптический путь, где имеется много аксосоматических и аксодендритных электротонических синапсов, и очень вероятно, что одно или несколько пресинаптических волокон образуют электротонические синапсы с обеими гигантскими клетками и таким образом объединяют их. Эти волокна могут начинаться от интернейронов, расположенных около электромоторных нейронов, или в какой-то другой области.

У тетродона мотонейроны, которые иннервируют мышцу плавательного пузыря, разряжаются синхронно с частотой 100—200 в 1 сек. и связываются пресинаптическими волокнами, образующими аксосоматические электротонические синапсы. Кроме того, у тетродона описаны дендросоматические электротонические синапсы, что предполагает наличие



двойных связей между клетками (Pappas, Bennett, 1966a). В дополнение к электрически вызываемым в мотонейронах также могут быть зарегистрированы постсинаптические потенциалы (ПСП) химической природы с несколько более длительной латентностью. Электронная микроскопия обнаруживает в дополнение к электротоническим синапсам типичные химические синапсы. У подкаменного бычка мотонейроны звуковой мышцы также соединены с помощью пресинаптических волокон; электротонические синапсы могут быть аксосоматическими и перехваточными (рис. 17) (Pappas, 1966b).

Другие примеры пресинаптического соединения обнаруживаются в глазодвигательном ядре костистых рыб. Внутриклеточная регистрация демонстрирует электрическое соединение между нейронами, иннервирующими одну и ту же глазную мышцу, и между мотонейронами и пресинаптическими волокнами. Градуальная антидромная стимуляция глазодвигательного нерва вызывает градуальные коротколатентные потенциалы в нескольких пресинаптических волокнах, показывая тем самым, что эти волокна иннервируют больше чем один мотонейрон (Kriebel et al., 1968, 1969; Waxman et al., 1968). Электронная микроскопия обнаружила многочисленные электротонические синапсы на телах клеток и дендритных стволах глазодвигательных нейронов. Вероятно, электрическое соединение передает синхронную активность нейронов, иннервирующих одну и ту же наружную глазную мышцу во время быстрых движений глаза (Kriebel et al., 1969). Электронная микроскопия глазодвигательных ядер у лягушки и американского хамелеона обнаружила сходные аксосоматические и аксодендритные электротонические синапсы (Waxman, Pappas, 1970).

Глазные мышцы рыбы-телескопа специализированы как электрические органы. Ультраструктурные изучения глазодвигательных ядер показали в дополнение к аксосоматическим (рис. 18, А) и аксодендритным электротоническим синапсам, как описано выше, что мотонейроны объединены непосредственно друг с другом путем соматосоматических и дендродендритных электротонических синапсов (Bennett, Nakajima et al., 1967b). Степень синхронизации в разряде электрического органа выше, чем в моторных ядрах для движения глаза.

Некоторые виды электрических соединений встречаются в электромоторных системах слабо электрических рыб-гимнотид (Bennett, Nakajima et al., 1967a). У трех изученных видов рыб (*Steatogobius*, *Gymnotus* и *Sternopygus*) нейроны-ритмоводители в продолговатом мозге соединены не только друг с другом, но также с нейронами передающих ядер продолговатого мозга. У одного вида (*Sternopygus*) нейроны-ритмоводители более тесно объединены друг с другом, чем у других видов. Аксосоматические и аксодендритные электротонические синапсы имеются у всех трех видов; широко контактирующие поля дендродендритных синапсов имеются только у *Sternopygus* (рис. 18, Б). Связь между нейронами и передающими клетками более значительна у *Steatogobius* и *Gymnotus*, чем у *Sternopygus*. Относительный размер и многочисленность областей электротонических контактов больше у первых двух видов, чем у последнего. В передающих ядрах *Sternopygus* находят только случайные аксосоматические синапсы (рис. 19). Таким образом, имеется четкая зависимость между степенью электротонической связи, многочисленностью и размером электротонических контактов как у нейронов ядер-ритмоводителей, так и у нейронов передающих ядер.

Количество электротонических синапсов в моторных ядрах рыб-гимнотид относительно ниже, чем между спинальными мотонейронами рыб-мормирид (Bennett, Pappas et al., 1967a). Последние обнаруживают обширные дендродендритные и дендросоматические электротонические



синаптические контакты, которые могут достигать в длину нескольких микрон. Эти обширные дендритные контакты были обнаружены в 1891 г. Фритчем и были представлены как большие мостики, образующие синапций. Помимо тесного контакта у спинальных мотонейронов, у мормирид электротонически соединены также передающие нейроны продолговатого мозга (рис. 20). Аксоны передающих нейронов продолговатого мозга иннервируют спинальные мотонейроны посредством химических синапсов. Интересно отметить, что в передающих нейронах продолговатого мозга могут быть найдены как аксосоматические электротонические синапсы, так и перехваточные электротонические синапсы. Исследования начального немиелинизированного сегмента и проксимальных областей миелинизированного аксона не обнаружили аксонных коллатералей; предполагается, что эти аксоны могут начинаться в одном и том же «командном» ядре.

Помимо соматосоматических, дендросоматических и дендродендритных электротонических соединений, прямая связь нейронов может осуществляться через аксоаксональные электротонические соединения, как это имеет место у супраемдулярных нейронов атлантической рыбы-шара (*Spheroides maculatis*) и рыбы Каграссова моря (*Hiatia sp.*) (Bennett, Nakajima et al., 1967a).

Электротонические синапсы обнаруживают морфологическую симметрию, в противоположность асимметрии монопольного химического синапса. В самом деле, большинство электротонических синапсов позволяет токам распространяться одинаково хорошо в обоих направлениях, и в некоторых электротонических синапсах, где элементы, обнаруживающие синапс, являются анатомически эквивалентными (например, в соматосоматических синапсах), термины «пресинаптический» и «постсинаптический» имеют очень мало смысла.

К настоящему времени обнаружено три электротонических синапса с выпрямлением, т. е. действующих в одном направлении. В этих выпрямляющих соединениях деполяризующий ток проходит более легко в одном направлении, а гиперполяризующий — в другом. Выпрямляющие электротонические соединения встречаются в моторных синапсах рака (Furshpan and Potter, 1959), в гигантских синапсах на мотонейронах грудных плавников у мечехвостки (Auerbach, Bennett, 1969) и в омматидиях глаза мечехвостки (Smith et al., 1965). На основе морфологических данных невозможно определить, выпрямляет ли данный электротонический синапс.

### Проблема пузырьков в электротонических синапсах

Во многих электротонических синапсах, где одним из элементов соединения является аксон и особенно аксонная терминаль, могут быть обнаружены светлые пузырьки постоянной величины. Большие пузырьки с плотной сердцевинкой также выявлены в некоторых электротонических синапсах. Мы обнаружили пузырьки с темной сердцевинкой в электротонических синапсах глазодвигательных ядер у различных видов животных. Когда для фиксации спинальных мотонейронов, контролирующей звуковую мышцу плавательного пузыря тетрадона, применяются альдегиды, в электротонических синапсах обнаруживаются пузырьки круглой или эллипсоидной, а в некоторых окончаниях только эллипсоидной формы (Pappas, Bennett, 1966). Более того, пузырьки могут скопляться непосредственно около мембран, но в месте тесного контакта. Кроме того, можно обнаружить десмосомоподобные области, в которых соприкасающиеся мембраны находятся на расстоянии 200 Å друг от друга. Такие соединения названы «смешанными» синапсами, поскольку они обладают морфологи-



ческими характеристиками как электрических, так и химических синапсов (Peters et al., 1970).

Таковыми синапсами являются булавовидные окончания маутнеровских клеток (Robertson et al., 1963), электромоторные — передающих ядер рыб-гимнотид (Bennett, Nakajima et al., 1967a), электромоторных пейронов электрического ската (Bennett, Dunham et al., 1967), глазодвигательных ядер костистых рыб и вентрального рога золотой рыбки и линя (Gray, 1969).

Одним из четко установленных случаев двойственного химическо-электрического и электрического способа передачи является ганглий птиц (Martin, Pilar, 1963). В чашеобразных окончаниях в этом ганглии пресинаптический элемент частично окружает тело постсинаптической клетки. Электронная микроскопия обнаруживает тесный контакт между соприкасающимися мембранами. Около синаптической щели размером 200 Å располагаются пузырьки, связанные с мембраной цитоплазматическими уплотнениями (Takahashi, Hama, 1965; De Lorenzo, 1966). Оба способа проведения наблюдаются только короткое время после вылупливания (Martin, Pilar, 1963). По-видимому, пузырьки должны обычно присутствовать в аксонных соединениях. Роль пузырьков в электротонических синапсах непонятна. Может быть, они осуществляют трофическую или нейросекреторную функции.

### III. ИССЛЕДОВАНИЕ СИНАПТОГЕНЕЗА

Было четко показано, что синаптогенез может иметь место *in vitro* в эмбриональном головном (Pappas, 1966) и спинном мозге (Bunge M. et al., 1967; Bunge K. et al., 1967). Морфологическое развитие идентифицируемых синапсов совпадает с возникновением биоэлектрической активности в культурах этих тканей (Crain et al., 1968b). Интересно отметить, что количество синапсов на единицу площади в культуре ткани выше, чем в соответствующих тканях того же возраста *in vivo*, так как калибр нейрональных профилей в ней меньше.

Рамон Кахал (Ramon y Cajal, 1928) обращал внимание на образование ветвящихся тонких аксональных отростков в подрезанной коре. Такое образование ветвлений в незрелой изолированной коре имеет важное физиологическое значение (Purpura, Housepian, 1961). По-видимому, нейрональная дифференциация развивается с большой скоростью в изолированной ткани, где нет тех контролирующих механизмов, которые действуют *in situ*.

Как было показано Петерсон и Крейн (Peterson, Crain, 1970), функциональные синапсы формируются *in vitro* между пространственно отдельными эксплантатами эмбрионных и зрелых скелетных мышц и эмбрионального спинного мозга. Нейрональные отростки мигрируют от вентральных областей эксплантата мозга во всех направлениях; некоторые отростки достигают соседних мышечных эксплантатов и даже устанавливают с ними функциональные синаптические контакты. Дифференциация этой эмбриональной мышечной ткани продолжается с большой скоростью после прихода нейронов из эксплантата мозга. Иная последовательность событий имеет место, когда мышца взрослого животного эксплантируется вблизи эмбрионального спинного мозга (Crain et al., 1970). Мышечная ткань в этих культурах претерпевает дегенерационные изменения до прорастания в них отростков нейронов из эксплантата мозга. После иннервации мышечные волокна в мышечном эксплантате приобретают нормальный вид. Показано, что на зрелых культурах стимуляция вентрального корешка может вызывать распространенное синхронное сокращение большого количества волокон в мышечном эксплантате (Crain et al., 1970).



Электронномикроскопические исследования мышечно-мозговых культур выявили типичные двигательные концевые пластинки (рис. 21). Следует отметить, что — в отличие от нейро-нейрональных синапсов — эти нервно-мышечные синапсы характеризуются как *in vivo*, так и в культуре ткани синаптическими щелями приблизительно в 1200 Å, что значительно шире щели в 200 Å в межнейрональном соединении. Хотя стимуляция вентрального корешка вызывает сокращение мышц уже в первые дни культивации, субневральные складки, которые характерны для двигательных концевых пластинок, в культуре развиваются лишь на 30-й день. Таким образом, субневральные складки не являются необходимым элементом для передачи возбуждения в двигательной концевой пластинке. В культурах мозга мыши, обработанных ксилокаином и магнезией, на протяжении четырех недель биоэлектрическая активность не обнаруживается (CRAIN et al., 1968), однако она появляется уже через несколько минут после удаления анестетиков из культуры. Электронномикроскопическое исследование культур, проведенное в присутствии анестетиков (ксилокаина), показало наличие синапсов, идентичных синапсам нормальной культуры.

Таким образом, можно сделать заключение, что способность нейронов устанавливать синаптические контакты не находится в прямой зависимости от организованной функциональной активности, выражающейся в разрядах.

С развитием электронной микроскопии и внутриклеточного отведения стало очевидным, что синапс должен рассматриваться как морфологическое единство. *A priori* нет необходимости в том, чтобы в синапсе был ряд определенных структурных специализаций. Тот факт, что в некоторых синапсах обнаруживается четко выраженная специализация и что эта структурная специализация может отражать функциональную (т. е. химическую или электротоническую) особенность соединения, позволяет нейробиологам переходить от функции к структуре и наоборот. С другой стороны, имеется много свойств нейронов и нейронных мембран, которые морфологически в настоящее время неопределимы. Две поверхности электрической пластинки имеют различные электрические свойства (Bennett, 1970), но они не всегда могут быть различимы морфологически (Schwartz et al., 1968).

Трудно связать ультраструктурные изменения с функциональными изменениями в синапсе.

Возможно, связь между некоторыми нервными клетками осуществляется в морфологически неспециализированных поверхностях путем эфapticческой передачи или какого-то другого механизма. Однако почти нет сомнений в том, что большая часть сигналов между нейронами передается через синапс. Синаптическая передача имеет четко установленное ультраструктурное основание; это заставляет искать структурную основу для всех существенных физиологических явлений. Если такая структурная основа для некоторых постулированных физиологических явлений не будет обнаружена, следует совершенствовать методы морфологического изучения или критически пересматривать обоснованность физиологических гипотез.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Adinolfi A., Pappas G. — *J. Comp. Neurol.*, 1968, 133, 167.  
 Akert K., Pfenniger K., Sandri C. — *Z. Zellforsch.*, 1967, 81, 537.  
 Andersson E. — *J. Microsc.*, Paris, 1969, 8, 721.  
 Andres K. — *Z. Zellforsch.*, 1964, 64, 63.  
 Auerbach A., Bennett M. — *J. Gen. Physiol.*, 1969, 53, 211.  
 Bak I., Hassler R., Kim J. — *Z. Zellforsch.*, 1969, 101, 448.



- Baker R., Llinas R. — Proc. of the 14th Ann. Meeting of the Biophysical Society, Baltimore, 1970, 64 (Abstract).
- Barondes S. (ed.). — Cellular Dynamics of the Neuron, Acad. Press, New York, 1969.
- Barr L., Dewey M., Berger W. — J. Gen. Physiol., 1965, 48, 797.
- Baylor D., Nicholls J. — J. Physiol., London, 1969a, 203, 555.
- Baylor D., Nicholls J. — J. Physiol., London, 1969b, 203, 571.
- Bennett M. — In: Physiological and Biochemical Aspects of Nervous Integration, Prentice-Hall, New Jersey, 1968, 73.
- Bennett M. — Ann. Rev. Physiol., 1970, 32, 471.
- Bennett M., Aljure G., Nakajima Y., Pappas G. — Science, 1963, 141, 262.
- Bennett M., Dunham P. — Biophys. J., 1970, 10, 117.
- Bennett M., Dunham P., Pappas G. — J. Gen. Physiol., 1967, 50, 1094.
- Bennett M., Gimenez M., Nakajima Y., Pappas G. — Electrophorus. Biol. Bull., 1964, 127.
- Bennett M., Kriebel M. — Fed. Proc., 1968, 27, 451.
- Bennett M., Nakajima Y., Pappas G. — J. Neurophysiol., 1967a, 30, 161.
- Bennett M., Nakajima Y., Pappas G. — J. Neurophysiol., 1967b, 30, 209.
- Bennett M., Pappas G. — Biophys. J., 1967, 7, 45a.
- Bennett M., Pappas G., Aljure E., Nakajima Y. — J. Neurophysiol., 1967a, 30, 180.
- Bennett M., Pappas G., Gimenez M., Nakajima Y. — J. Neurophysiol., 1967b, 30, 236.
- Bennett M., Trinkaus J. — J. Cell Biol., 1970, 44, 592.
- Birks R. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, 135, 8.
- Birks R., Huxley H., Katz B. — J. Physiol., London, 1960, 150, 134.
- Blioch Z., Glogoene I., Liberman E., Nemasher V. — J. Physiol., London, 1968, 199, 11.
- Bodian D. — Proc. of the Nat. Acad. of Science, 1965, 53, 418.
- Bodian D. — Bull. Johns Hopkins Hosp., 1966a, 119, 16.
- Bodian D. — Bull. Johns Hopkins Hosp., 1966b, 119, 129.
- Bodian D. — Science, 1966c, 151, 1093.
- Bodian D. — J. Cell Biol., 1970, 44, 115.
- Bodian D., Taylor N. — Science, 1963, 139, 330.
- Brandt P., Pappas G. — J. Biophys. Biochem. Cytol., 1960, 8, 675.
- Brightman M. — Progr. Brain Res., 1967, 29, 19.
- Brightman M., Reese T. — J. Cell Biol., 1969, 40, 648.
- Budd G., Salpeter M. — J. Cell Biol., 1969, 41, 21.
- Bullivant S., Loewenstein W. — J. Cell Biol., 1968, 37, 621.
- Bunge M., Bunge R., Peterson E., Murray M. — J. Cell Biol., 1967, 32, 439.
- Bunge R., Bunge M., Peterson E. — Brain Research, 1967, 6, 728.
- Chalazonitis N. — In: Cellular Dynamics of the Neuron, ed. S. Barondes, Acad. Press, New York, 1969.
- Charlton B., Gray E. — J. Physiol., London, 1965, 179, 2P.
- Charlton B., Gray E. — J. Cell Sci., 1966, 1, 67.
- Clark A., Mauro A., Longenecker M., Hurlbut W. — Nature, 1970, 225, 703.
- Coggeshall R. — J. Neurophysiol., 1967, 30, 1263.
- Colonnier M. — Brain Res., 1968, 9, 268.
- Colonnier M., Guillery R. — Z. Zellforsch., 1964, 62, 333.
- Cragg B. — Brain Res., 1969, 15, 79.
- Crain S. — J. Exp. Zool., 1970, 173, 353.
- Crain S., Alfei L., Peterson E. — J. Neurobiol., 1970, 1, 471.
- Crain S., Bornstein M., Peterson E. — Brain Research, 1968a, 8, 363.
- Crain S., Bornstein M., Bornstein M. — In: Ciba Foundation Symposium on Growth of the Nervous System, eds. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, Little, Brown and Co., Boston, 1968b, 13.
- De Duve C. — In: Lysosomes, eds. A. de Reuck and M. Cameron, Little, Brown, Boston, 1963, 1.
- De Lorenzo A. — Science, 1966, 152, 76.
- De Robertis E. — Exp. Cell Res., 1958, Suppl. 5, 347.
- De Robertis E. — Histophysiology of Synapses and Neurosecretion, Pergamon Press, New York, 1964.
- De Robertis E., Bennett H. — J. Biophys. Biochem. Cytol., 1955, 1, 47.
- Del Castillo J., Katz B. — J. Physiol., London, 1954, 124, 560.



- Dewey M., Barr L. — J. Cell Biol., 1964, 23, 553.  
Diamond J., Gray E., Yasargil G. — J. Physiol., London, 1969, 202, 116P.  
Dowling J. — Proc. Roy. Soc. B., 1968, 170, 205.  
Dowling J., Boycott B. — Proc. Roy. Soc. B., 1966, 166, 80.  
Eccles J. The Physiology of Nerve Cells. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957.  
Eccles J. — In: International Symposium on Nervous Inhibition, ed. Florey E., Pergamon Press, New York, 1961.  
Eccles J. The Physiology of Synapses. Springer-Verlag, New York, 1964.  
Engström H. — Acta Oto-laryng., 1958, 49, 109.  
Fadiga E., Brookhart J. — Am. J. Physiol., 1960, 198, 693.  
Famiglietti E. — Brain Res., 1970, 20, 181.  
Farquhar M., Palade G. — J. Cell Biol., 1963, 17, 375.  
Friend D., Farquhar M. — J. Cell Biol., 1967, 35, 357.  
Fritsch G. — Die elektrischen Fische. I. Malapterurus electricus. Leipzig, 1887.  
Furshpan E. — Science, 1964, 144, 878.  
Furshpan E., Potter D. — J. Physiol., London, 1959, 145, 289.  
Furshpan E., Potter D. — In: Current Topics in Developmental Biology, Vol. 3, eds. A. Moscona and A. Monroy, Acad. Press, New York, 1968, 95.  
Globus A., Lux H., Schubert P. — Brain Res., 1968, 11, 440.  
Gobel S., Dubner R. — J. Comp. Neurol., 1969, 137, 459.  
Goodenough D., Revel J. — J. Cell Biol., 1970, 45, 272.  
Graefstein B. — Science, 1967, 157, 196.  
Graefstein B., McEwen B., Shelanski M. — Nature, 1970, 227, 289.  
Gray E. — J. Anat., London, 1959, 93, 420.  
Gray E. — Nature, 1962, 193, 82.  
Gray E. — J. Anat., London, 1963, 97, 101.  
Gray E. — Neurosci. Res. progr. Bull., 1965, 3, 1.  
Gray E. — In: Cellular Dynamics of the Neuron, ed. S. Barondes, Acad. Press, New York, 1969.  
Gray E. — J. Cell Sci., 1970, 7, 189.  
Gray E., Guillery R. — Int. Rev. Cytol., 1966, 19, 111.  
Gray E., Willis R. — Brain Res., 1970, 24, 149.  
Grinnell A. — J. Physiol., 1966, 182, 612.  
Hama K. — J. Biophys. Biochem. Cytol., 1959, 6, 61.  
Hama K. — Anat. Rec., 1961, 141, 275.  
Hama K. — J. Cell Biol., 1965, 24, 193.  
Hama K. — Z. Zellforsch., 1969, 94, 155.  
Hamlyn L. — J. Anat., London, 1962, 96, 112.  
Hassler R., Bak I. — In: Proc. Sixth Int. Congr. Electr. Microsc., Kyoto, Japan, 1966, 521.  
Hinojosa R., Robertson J. — J. Cell Biol., 1967, 34, 421.  
Hinrichsen C., Larramendi L. — Brain Res., 1968, 7, 296.  
Hinrichsen C., Larramendi L. — Am. J. Anat., 1970, 127, 303.  
Hökfelt T. — Z. Zellforsch., 1967, 79, 110.  
Hopsu V., Arstila A. — Exp. Cell Res., 1965, 37, 484.  
Horcholle-Bossavit G., Tye-Dumont S. — Exp. Brain Res., 1968, 3, 16.  
Hubbard J., Kwanbunbumpen S. — J. Physiol., London, 1968, 194, 407.  
James D., Tresman R. — Z. Zellforsch., 1969, 100, 126.  
Jande S. — J. Ultrastruct. Res., 1966, 15, 496.  
Kao C. — J. Neurophysiol., 1960, 23, 618.  
Karlsson U., Schultz R. — J. Ultrastruct. Res., 1965, 12, 160.  
Katz B. — Proc. Roy. Soc. B., 1962, 155, 455.  
Katz B., Miledi R. — Nature, 1970, 226, 962.  
Kerkut G. — In: A Ciba Foundation Symposium, eds. G. Wolstenholme and M. O'Connor, Little, Brown and Co., Boston, 1968, 220.  
Khattab F. — Anat. Rec., 1966, 156, 91.  
Korr I., Wilkinson P., Chornock F. — Science, 1967, 155, 342.  
Kriebel M., Bennett M., Waxman S., Pappas G. — Science, 1969, 204, 520.  
Kriebel M., Waxman S., Pappas G., Bennett M. — Biol. Bull., 1968, 135, 426.  
Kuffler S., Dudel J. — J. Physiol., London, 1961, 155, 514.  
Kuffler S., Nicholls J. — Ergebn. Physiol., 1966, 57, 1.  
Larramendi L. — In: Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development, ed. R. Llinas, American Medical Association, Chicago, 1969, 803.  
Lenn N., Reese T. — Am. J. Anat., 1966, 118, 375.  
Liley A. — J. Physiol., London, 1956, 134, 427.  
Llinas R., Hillman D. — In: Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development. American Medical Association. Chicago, 1969.



- Loewenstein W. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, 137, 441.  
 Longenecker H., Hurbur W., Mauro A., Clark A. — Nature, 1970, 225, 701.  
 Martin A. — J. Physiol., London, 1955, 130, 114.  
 Martin A., Pilar G. — J. Physiol., London, 1963, 168, 443.  
 McCulloch W., Pitts W. — Bull. Math. Biophys., 1943, 5, 115.  
 Miledi R. — J. Physiol., London, 1960, 151, 1.  
 Milhaud M., Pappas G. — J. Cell Biol., 1966a, 30, 437.  
 Milhaud M., Pappas G. — Brain Res., 1966b, 3, 158.  
 Mountford S. — J. Ultrastruct. Res., 1963, 9, 403.  
 Nagasawa J., Douglas W., Schulz R. — Nature, 1970, 227, 407.  
 Nahas G., Zagury D., Milhaud D., Manger W., Pappas G. — Am. J. Physiol., 1967, 213, 1186.  
 Nakajima Y. — J. Cell Biol., 1971, 50, 121.  
 Ogden T. — J. Neurophysiol., 1966, 29, 898.  
 Palade G., Palay S. — Anat. Rec., 1954, 118, 335.  
 Palay S. — J. Biophys. Biochem. Cytol., 1956, 2, 193.  
 Palay S. — In: Nerve as a Tissue, ed. K. Rodahl, New York, 1966, 3.  
 Palay S., Palade G. — J. Biophys. Biochem. Cytol., 1955, 1, 69.  
 Pappas G. — In: Nerve as a Tissue, ed. K. Rodahl, New York, 1966a, 49.  
 Pappas G. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966b, 135, 20.  
 Pappas G., Bennett M. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966a, 137, 495.  
 Pappas G., Bennett M. — Biol. Bull., 1966b, 131, 381.  
 Pappas G., Cohen E., Purpura D. — In: The Thalamus, eds. D. Purpura and M. Yahr, Columbia Univ. Press, New York, 1966, 47.  
 Pappas G., Purpura D. — Exp. Neurol., 1961, 4, 507.  
 Pappas G., Purpura D. — In: Growth and Maturation of the Brain, eds. D. Purpura and J. Schade, Elsevier, Amsterdam, 1963.  
 Payton B., Bennett M., Pappas G. — Science, 1969, 165, 594.  
 Peters A., Palay S. — J. Anat., London, 1965, 99, 419.  
 Peters A., Palay S. — J. Anat., London, 1966, 100, 451.  
 Peters A., Palay S., Webster H. The fine structure of the nervous system. Harper and Row, New York, 1970.  
 Peters A., Vaughn J. — J. Cell Biol., 1967, 32, 113.  
 Peterson E., Crain S. — Zeit. f. Zellforsch., 1970, 106, 1.  
 Potter D., Furshpan E., Lennox E. — Proc. Nat. Acad. Sci., 1966, 55, 328.  
 Price J. — Brain Res., 1968, 11, 697.  
 Purpura D. — In: The Neurosciences. A Study Program, eds. G. Quarton, T. Melnechuk and F. Schmitt, Rockefeller Univ. Press, New York, 1967.  
 Purpura D., Housepian E. — Fed. Proc., 1961, 20, 333.  
 Rall W. — J. Neurophysiol., 1967, 30, 1138.  
 Rall W., Burke R., Smith T., Nelson P., Frank K. — J. Neurophysiol., 1967, 30, 1169.  
 Rall W., Shephard G., Reese T., Brightman M. — Exp. Neurol., 1966, 14, 44.  
 Ralston H. — Z. Zellforsch., 1965, 67, 1.  
 Ralston H., Herman M. — Brain Res., 1969, 14, 77.  
 Ramon y Cajal S. Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres. Maloine, Paris, 1909—1911.  
 Ramon y Cajal S. Degeneration and Regeneration of the Nervous System. Transl. and ed. R. May, Hafner, New York, 1928.  
 Raviola E., Raviola G. — J. Submicr. Cytol., 1969, 1, 35.  
 Revel J., Karnovsky M. — J. Cell Biol., 1967, 33, C7.  
 Revel J., Olson W., Karnovsky M. — J. Cell Biol., 1967, 35, 112A.  
 Robertson J. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, 94, 339.  
 Robertson J. — J. Cell Biol., 1963, 19, 201.  
 Robertson J. — In: Cellular Membranes in Development, ed. M. Locke, Acad. Press, New York, 1964, 1.  
 Robertson J. (ed.). — Neurosciences Research Program Bulletin, 1965, 3, 1.  
 Robertson J., Bodenheimer T., Stage D. — J. Cell Biol., 1963, 19, 159.  
 Rose B. — Science, 1970, 169, 607.  
 Rosenbluth J. — J. Cell Biol., 1962, 13, 405.  
 Rosenbluth J. — In: The Central Nervous System, International Academy of Pathology Monograph, № 9, Williams and Wilkins, Baltimore, 1968, 21.  
 Rosenbluth J., Wissig S. — J. Cell Biol., 1964, 23, 307.  
 Rosenbluth J., Lehrer G. — J. Cell Biol., 1962, 14, 19.  
 Ross L., Bornstein M. — J. Neuro-visc. rel., 1969a, Suppl. IX, 1.  
 Scharer B. — J. Neuro-visc. rel., 1969b, 5, 27.  
 Scharer B. — Med. College Virginia Quarterly, 1969b, 5, 27.



- Schmitt F. — In: Cellular Dynamics of the Neuron, ed. S. Barondes, Acad. Press, New York, 1969.
- Schwartz I., Broggi G., Pappas G. — Brain Res., 1970, 18, 176.
- Schwartz I., Pappas G. — Anat. Rec., 1968, 160, 424.
- Schwartz I., Pappas G., Purpura D. — Exp. Neurol., 1968, 22, 394.
- Setalo G., Szekely G. — Exp. Brain Res., 1967, 4, 237.
- Shea S., Karnovsky M., Bossert W. — J. Theor. Biol., 1969, 24, 30.
- Sheridan J. — J. Cell Biol., 1966, 31, Cl.
- Sherrington C. The Integrative Action of Nervous System. Yale Univ Press, New Haven, 1906.
- Shimizu N., Morikawa N., Okada M. — Z. Zellforsch., 1959, 49, 389.
- Shofer R., Pappas G., Purpura D. — In: Second Symposium on Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, eds. T. Haley and R. Snider, Little, Brown, Boston, 1964, 476.
- Sholl D. — J. Anat., London, 1953, 87, 387.
- Siegesmund K., Sances A., Larson S. — J. Neurol. Sci., 1969, 9, 89.
- Sjöstrand F. — J. Ultrastr. Res., 1958, 2, 122.
- Smith B. — J. Anat., London, 1963, 97, 81.
- Smith T., Baumann F., Fuortes M. — Science, 1965, 147, 1446.
- Smith D., Järlfors U., Beranek R. — J. Cell Biol., 1970, 46, 199.
- Smith C., Sjöstrand F. — J. Ultrastr. Res., 1961, 5, 523.
- Sotelo C., Palay S. — J. Cell Biol., 1968, 36, 151.
- Sotelo C., Palay S. — Brain Res., 1970, 18, 93.
- Sperry R. — In: Biological and Biochemical Bases of Behavior. University of Wisconsin Press, Medison, 1958, 401.
- Sperry R. — Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 1963, 50, 703.
- Takahashi K., Hama K. — Z. Zellforsch., 1965, 67, 174.
- Takeuchi A., Takeuchi N. — J. Physiol., London, 1961, 155, 46.
- Taxi J. — Compt. rend. Acad. Sci., 1961, 252, 174.
- Trachtenberg M., Pollen D. — Science, 1970, 167, 1248.
- Trelstad R., Revel J., Hay E. — J. Cell Biol., 1966, 31, 6.
- Uchizono K. — Nature, 1965, 207, 642.
- Vander Loos M. — In: The Synapse: Morphological and Chemical Correlates of Function, ed. J. Robertson. Neuroscience Res. Progr. Bull., 1965, 3, 23.
- Voeller K., Pappas G., Purpura D. — Exp. Neurol., 1963, 7, 107.
- Wachtel A., Szamier R. — J. Morph., 1966, 119, 51.
- Walberg F. — Exp. Neurol., 1965, 13, 218.
- Walberg F., Magnaini E. — Brain Res., 1969, 14, 67.
- Watanabe A., Grundfest H. — J. Gen. Physiol., 1961, 45, 267.
- Waxman S. — Nature, 1970, 227, 283.
- Waxman S. — Brain Res., 1971, 27, 189.
- Waxman S., Bennett M. — J. Cell Biol., 1970, 47, 222.
- Waxman S., Kriebel M., Bennett M., Pappas G. — J. Cell Biol., 1968, 39, 140a.
- Waxman S., Pappas G. — Brain Res., 1969, 14, 240.
- Waxman S., Pappas G. — Biol. Bull., 1970, 139, 442.
- Wersall J., Flock A., Lundquist P. — Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1965, 30, 115.
- Westrum L. — J. Physiol., London, 1965, 179, 4P.
- Westrum L. — Nature, 1966, 210, 1289.
- Wolfe D., Potter L., Richardson K., Axelrod J. — Science, 1962, 138, 440.
- Wong M. — Brain Res., 1970, 20, 135.
- Wuerker R., Palay S. — Tissue & Cell, 1969, 1, 387.
- Wyckoff R., Young J. — Proc. Roy. Soc. B., 1956, 144, 440.

При нервно-мышечной передаче как известно, следующая (рис. 1): простирается вдоль моторного аксона в том или-то образом вызывает потенциал (АХ) (2); затем АХ диффундирует в некоторое количество до поверхности мышечного волокна.

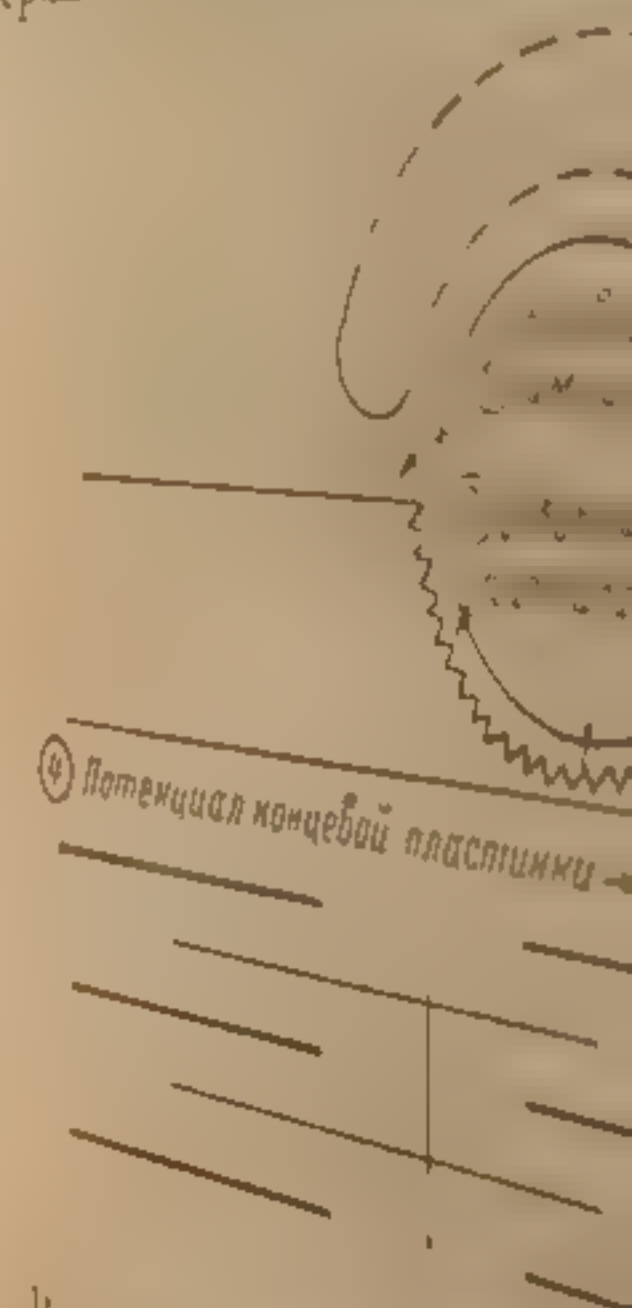


Рис. 1. Схематическое изображение нервно-мышечного соединения, простирающегося в сторону мышечного волокна.

...и очень короткими промежутками. Далее если предположить, что расстояние между аксоном и мышечным волокном (3) в среднем составляет 1 м, то время, необходимое для диффузии АХ, достигнет максимума. Тогда коэффициент диффузии (D) можно рассчитать по формуле:  $T = \frac{L^2}{D}$ , где L — расстояние, D — коэффициент диффузии. Если предположить, что D составляет 1 см<sup>2</sup>/сек, то время T составит 100 сек. Это время является очень большим по сравнению с временем, необходимым для проведения нервного импульса.



# НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ПЕРЕДАЧА

Б. Л. Гинсбург

Кафедра фармакологии Эдинбургского университета. Шотландия

При нервно-мышечной передаче последовательность событий бывает, как известно, следующая (рис. 1): сперва потенциал действия (ПД) распространяется вдоль моторного аксона, охватывает нервные окончания (1) и там каким-то образом вызывает освобождение передатчика — ацетилхолина (АХ) (2); затем АХ диффундирует от нервных окончаний; в конце концов некоторое его количество достигает постсинаптической мембраны, т. е. поверхности мышечного волокна. «В конце концов» в действитель-



Рис. 1. Схематическое изображение последовательности событий, происходящих в синапсе при нервно-мышечной передаче.

Объяснение в тексте.

ности занимает очень короткий промежуток времени после начала освобождения АХ. Даже если предположить, что ацетилхолин диффундирует в нервно-мышечном соединении в пять раз медленнее, чем в свободном растворе, и что расстояние между местом освобождения и постсинаптическими рецепторами (3) в среднем составляет  $\frac{1}{3}$  мкм, то концентрация ацетилхолина (С) достигнет максимальной величины за время  $T$ , равное

$$T = \frac{l^2}{6D} = \frac{(\frac{1}{3} \cdot 10^{-4})^2 \text{ см}^2}{6 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2 \text{ сек.}^{-1}} = \frac{1}{5} \text{ мсек.},$$

где  $D$  — коэффициент диффузии (Del Castillo, Katz, 1955).

Такая скорость диффузии может быть достигнута для АХ, приложенного с помощью микропипетки; для АХ же, освобожденного нервным окончанием, следует полагать, время достижения значительной концентрации окажется в десять раз меньше.



Количество АХ, которое достигает постсинаптических рецепторов, неизвестно, но в некоторых участках синапса оно, вероятно, большое, в связи с особенностями строения мембраны мышечного волокна, окружающего окончание моторного нерва в виде складок.

Третьим этапом является реакция между АХ (3) и постсинаптическими рецепторами. Мы мало знаем о подробностях этой реакции, а также и, вероятно, о близко с нею связанном явлении, названном десенситизацией. Результат реакции, однако, достаточно хорошо установлен: это «потенциал концевой пластинки», или ПКП, — такое название дано первичному электрическому ответу мышечного волокна на передатчик (следует отметить, что «потенциал» здесь употребляется скорее в значении «ответ»,

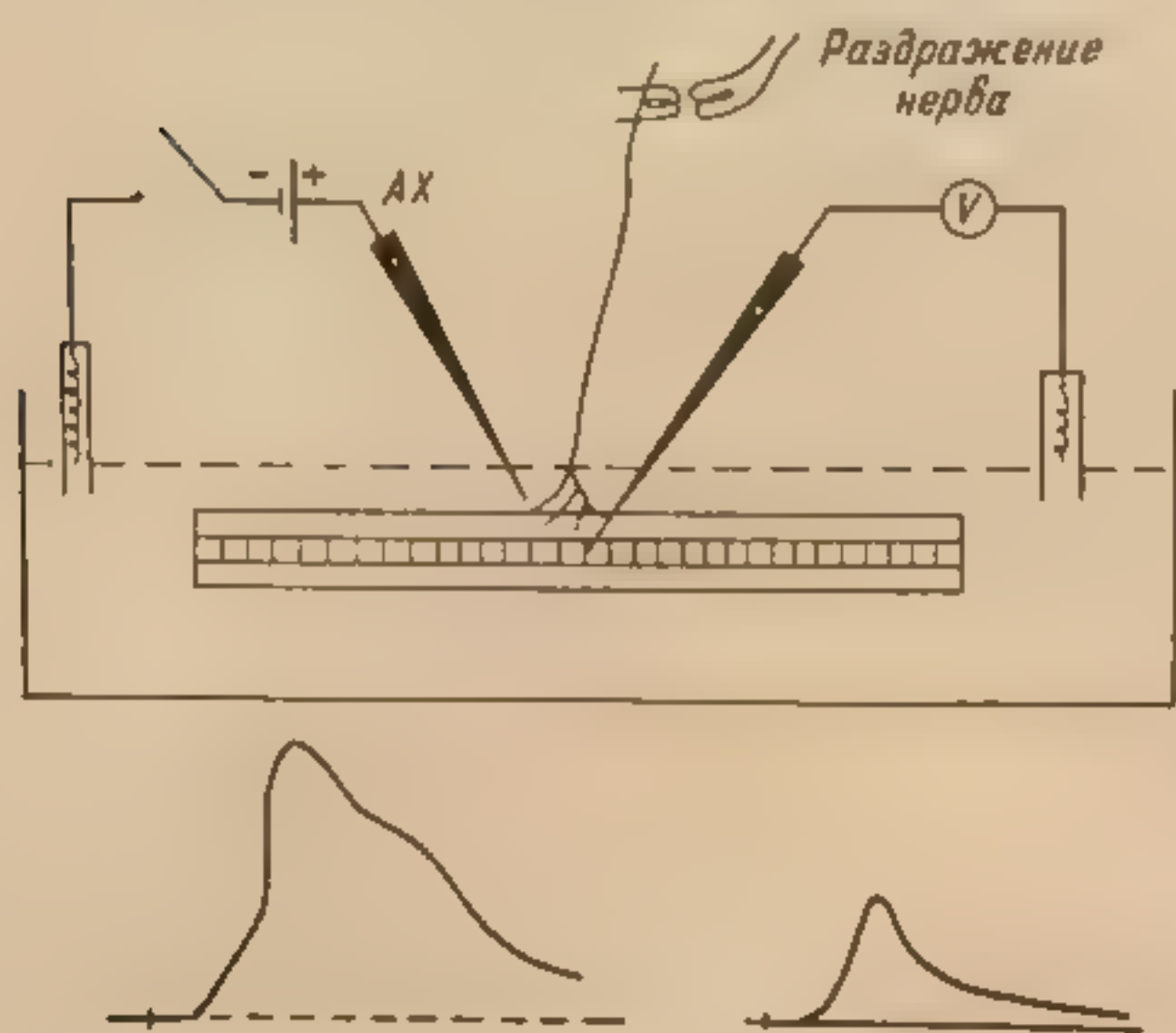


Рис. 2. Схема внутриклеточной регистрации мембранных потенциалов с помощью микроэлектродов.

Микропипетка, изображенная слева, используется для электрофоретической аппликации ацетилхолина (АХ). Внизу слева — потенциал действия, вызванный потенциалом концевой пластинки (ПКП), справа — «чистый» ПКП.

хотя часто ПКП выражают в мВ амплитуды ответа). Предполагается, что когда АХ реагирует с рецепторами, он также гидролизруется ацетилхолинэстеразой, которая близко связана с рецепторными участками мышечного волокна (в дальнейшем эти участки мы будем называть концевыми пластинками). Если амплитуда ПКП достаточно большая, то достигается порог возникновения потенциала действия; он возникает и распространяется вдоль мышечного волокна, за чем следует сокращение, которое, конечно, для животного является главной целью всего процесса (4). Если вследствие каких-либо препятствий первичный ответ недостаточно интенсивный, амплитуда ПКП слишком мала, чтобы вызвать потенциал действия, то нервно-мышечная передача, как говорится, блокирована, и тогда с помощью микроэлектрода, введенного внутрь мышечного волокна, можно зарегистрировать чистый ПКП.

На рис. 2 показана экспериментальная установка, обычно применяемая для микроэлектродных исследований. Разность потенциалов на мембране одиночного мышечного волокна изолированного нервно-мышечного препарата, скажем портняжной мышцы лягушки, регистрируется как напряжение между микроэлектродом внутри волокна и электродом, на-

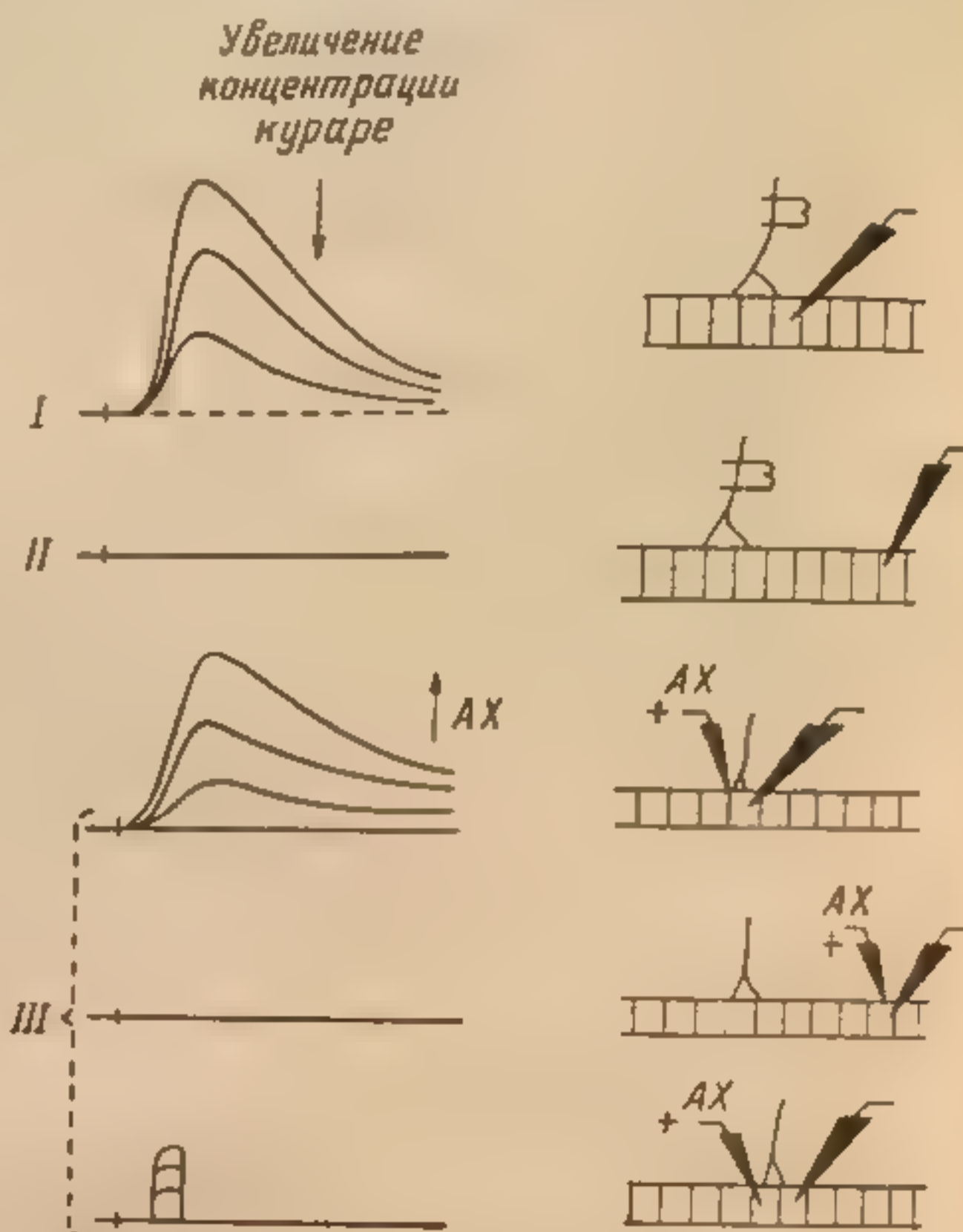


Рис. 3. Регистрация потенциалов концевой пластинки кураризованной мышцы внутриклеточным микроэлектродом на различных расстояниях от концевой пластинки при раздражении нерва (I и II) и при электрофоретической аппликации ацетилхолина (АХ) (III).



ходящимся в окружающем растворе. Микропипетка наполнена концентрированным раствором АХ, и импульс тока, проложенный между пипеткой и вторым электродом, находящимся в окружающем растворе, вызывает выход АХ.

Внизу слева на рис. 2 показан ответ мышечного волокна, зарегистрированный микроэлектродом, на раздражение нерва при нормальной передаче. Потенциал покоя волокна составляет около 90 мв, и ответ превышает этот уровень на 20—30 мв. Очень часто после ответа последующее сокращение ломает электрод. Справа внизу показан «чистый» ПКП; он может быть зарегистрирован, если уменьшить количество АХ, освобождаемого первым импульсом, или ввести тубокурарин, который уменьшает чувствительность концевой пластинки.

Рис. 3 иллюстрирует тот факт, что ПКП или ответ на приложенный АХ градуален (I), наблюдается только вблизи от концевой пластинки (II) и что рецепторы ацетилхолина находятся только на внешней поверхности мембраны (III). Верхние осциллограммы показывают, что амплитуду ПКП можно уменьшить градуально путем увеличения концентрации кураре и что при попытке зарегистрировать ПКП на некотором расстоянии от концевой пластинки мы не увидим ничего (если только ПКП не вызывает в мышечном волокне потенциала действия). На нижних осциллограммах можно видеть, что градуальные ответы на увеличивающиеся количества АХ возникают только тогда, когда АХ из пипетки подводится к концевой пластинке, в других участках волокна они не появляются.

Если АХ инъецируется внутрь волокна, то все, что мы сможем увидеть, — это изменение напряжения на мембране, обусловленное импульсами электрического тока, используемыми для освобождения АХ из микропипетки. Какой-либо ответ на АХ отсутствует (последняя осциллограмма).

Следует отметить, что эти основные положения нервно-мышечной передачи, хотя и признаются большинством исследователей, иногда вызывают возражения. Были высказаны некоторые сомнения, действительно ли ацетилхолин освобождается из окончаний моторного нерва (Dale et al., 1936). Предполагалось, что в процессе передачи могут быть некоторые дополнительные явления, помимо упомянутых выше. Однако эти сомнения вряд ли оправданы. В дальнейшем изложении основное внимание будет уделено двум вопросам — каким путем АХ вызывает изменение мембранного потенциала мышечного волокна и каким образом АХ освобождается из нервных окончаний.

### Действие передатчика

Первые убедительные данные о том, что ацетилхолин может имитировать действие раздражения нерва на скелетную мышцу, были получены в лаборатории Дэйла (Dale et al., 1936). Удалось показать, что инъекция малых доз АХ, произведенная в артерию поблизости от мышцы, вызывает сокращение точно такого же типа, как и раздражение двигательного нерва. Как действие АХ, так и действие раздражения нерва могут быть заблокированы одним веществом (кураре) и усилены другим (физостигмином).

Технический прогресс сделал возможным более прямые измерения, и все изложенные далее данные основаны на результатах анализа электрограмм, полученных с помощью более совершенных методик отведения. Однако в принципе это не единственный подходящий для исследования механизма нервно-мышечной передачи метод. Результаты электрических экспериментов показали, что действие ацетилхолина заключается в увеличении проницаемости мембраны концевой пластинки к различным ионам. Создается впечатление поэтому, что изучение движения радиоактивных



ных меченых ионов было бы более прямым методом изучения этого механизма. Но следует отметить, что обычные потоки ионов через мембрану мышечного волокна могут давать настолько большой фон, что он заглушит увеличение потоков в концевой пластинке, вызванное передатчиком. Имеются, однако, некоторые доказательства уместности и таких исследований. Так, сейчас хорошо известно, что через несколько недель после перерезки нерва вся поверхность мышцы становится чувствительной к ацетилхолину (Thesleff, 1960). В этих условиях, следует полагать, поток ионов через мембрану настолько возрастает, что он будет значительным по отношению к фону и его можно будет измерять. Такие опыты были проведены Дженкинсоном и Никхолсом (Jenkinson and Nicholls, 1961) около десяти лет назад; авторы уделили много внимания одной методиче-

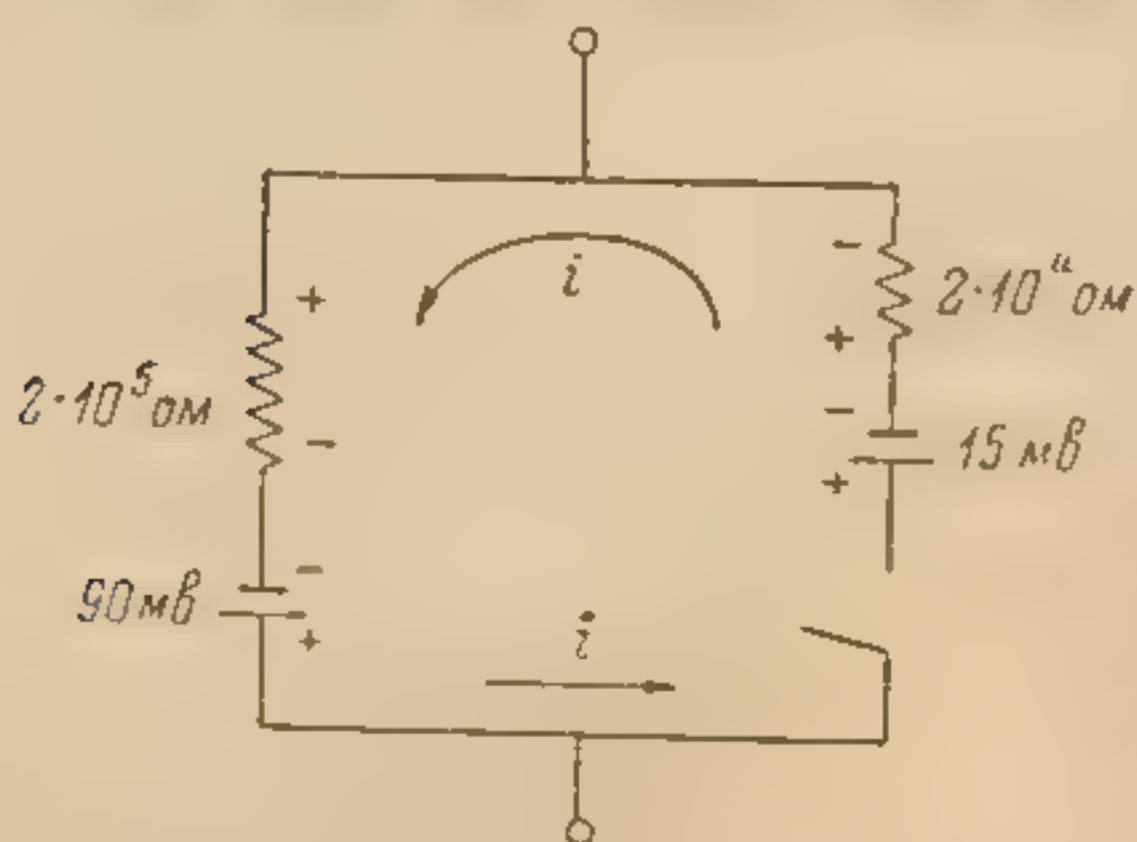


Рис. 4. Эквивалентная электрическая схема мембраны мышечного волокна и активированной концевой пластинки. Начало действия передатчика эквивалентно замыканию ключа.

трации калия в сторону снижения, соответствующей равновесию при меньшей величине отрицательности внутри волокна. Чтобы избежать таких осложнений, вызванных изменениями потенциала покоя, Дженкинсон и Никхолс проводили свои опыты в растворах, которые сами по себе деполяризовали мышцы (раствор содержал изотонический  $K^+$ -метилсульфат). Влияние ацетилхолина может быть, таким образом, достаточно обоснованно приписано изменениям проницаемости, вызванным взаимодействием между АХ и рецепторами концевой пластинки.

Такие опыты показывают, что АХ вызывает увеличение проницаемости хронически денервированной мембраны скелетной мышцы к ионам К, Na и Са, но не к ионам Cl. Как мы увидим дальше, такие же изменения возникают и в нормальных концевых пластинках. Рассмотрим теперь простую электрическую модель опытов с электрической регистрацией, которые дали основные сведения о механизме перво-мышечной передачи.

Все мышечное волокно может рассматриваться как резистор, последовательно соединенный с батареей. Величину резистора можно измерить, определяя изменение разности потенциалов на мембране при пропускании через нее с помощью двух электродов, один из которых находится внутри, а другой снаружи волокна, известного электрического тока. Внутреннее сопротивление батареи следует считать равным нулю, а напряжение — равным потенциалу покоя. В своих широко известных опытах, проведенных около 20 лет назад, Фэтт и Катц (Fatt, Katz, 1951) показали, что активация концевой пластинки при раздражении нерва эквивалентна «шунтированию» или «короткому замыканию», т. е. подключению параллельно к этой простой цепи второго аналогичного пути. Мышеч-



ное волокно вместе с его «способной к активации» концевой пластинкой может быть, таким образом, представлено двумя ветвями цепи, показанной на рис. 4.

Эта простая модель, конечно, совершенно неприменима, когда изучается временное течение потенциала концевой пластинки или характер изменения потенциала концевой пластинки в различных точках вдоль мышечного волокна, поскольку модель пренебрегает кабельными свойствами мышечного волокна и емкостью мембраны. Однако она исключительно полезна для исследования влияния передатчика, действующего на хемочувствительный участок мембраны. Дело в том, что свойства «обычной» мембраны возбудимых клеток изучены в результате исследований, в которых производились изменения ионного состава омывающего раствора (а для некоторых клеток — и внутриклеточного содержания) и рассматривалось влияние этих изменений на разность потенциалов на мембране и ее сопротивление. Физически невозможно изолировать постсинаптическую мембрану, ответственную за действие ацетилхолина, но, как показали Фэтт и Катц (Fatt, Katz, 1951, 1952a), можно отдифференцировать свойства хемочувствительной мембраны от свойств обычной мембраны. Проще всего использовать предложенную модель, конечно, для объяснения самих потенциалов концевой пластинки и того факта, что потенциал действия возле концевой пластинки, регистрируемый внутриклеточным микроэлектродом, имеет меньшую амплитуду в том случае, когда он вызывается раздражением нерва, чем тогда, когда он вызывается прямым раздражением мышечного волокна. На рис. 4 «неактивное» мышечное волокно представлено резистором  $2 \cdot 10^5$  ом, включенным последовательно с потенциалом покоя 90 мв (плюс снаружи), а синаптическая мембрана представлена сопротивлением  $2 \cdot 10^4$  ом последовательно с ЭДС 15 мв. Начало действия передатчика эквивалентно замыканию ключа; ток, равный

$$i = \frac{(90 - 15) \text{ мв}}{(2 \cdot 10^5 + 2 \cdot 10^4) \text{ ом}} = 3,4 \cdot 10^{-7} \text{ а},$$

входит через «синаптическую» мембрану и выходит через остальную часть мышечного волокна. Этот ток вызовет деполяризацию мембраны мышечного волокна, равную

$$2 \cdot 10^5 \cdot i = 3,4 \cdot 10^{-7} \cdot 2 \cdot 10^5 = 68 \text{ мв.}$$

Каким образом эта модель может объяснить различие между потенциалами действия, о котором шла речь выше?

На рис. 5 сплошной линией обозначен потенциал действия, вызванный прямым раздражением мышечного волокна, а пунктирной — раздражением нерва. Почему второй потенциал действия меньше первого? Как показано внизу на том же рисунке, в момент пика при прямом раздражении мышечное волокно может быть представлено левой цепью (D) с положительностью +35 мв внутри и, как хорошо известно, довольно низким сопротивлением. Допустим, единственное различие между прямым и нервным раздражением заключается в том, что к изменениям мембраны, происходящим при прямом раздражении, добавляются независимые от них изменения активированной мембраны концевой пластинки, представленной на схеме правой цепью. Благодаря существованию этих двух независимых цепей будет протекать ток из одной части мембраны в другую. Изменение разности потенциалов  $x$ , вызванное прохождением этого тока через мембрану мышечного волокна, может быть вычислено:

$$x = \left( \frac{15 + 35}{30000} \cdot 10000 \right) \text{ мв} = 16 \text{ мв.}$$



Оно имеет такую же величину, как и наблюдаемое в опыте уменьшение пика потенциала действия. Эта модель может быть непосредственно проверена с помощью устройства, которое позволяет регистрировать потенциал концевой пластинки при различных величинах мембранного потенциала (рис. 6). Мембранный потенциал можно изменять пропусканием

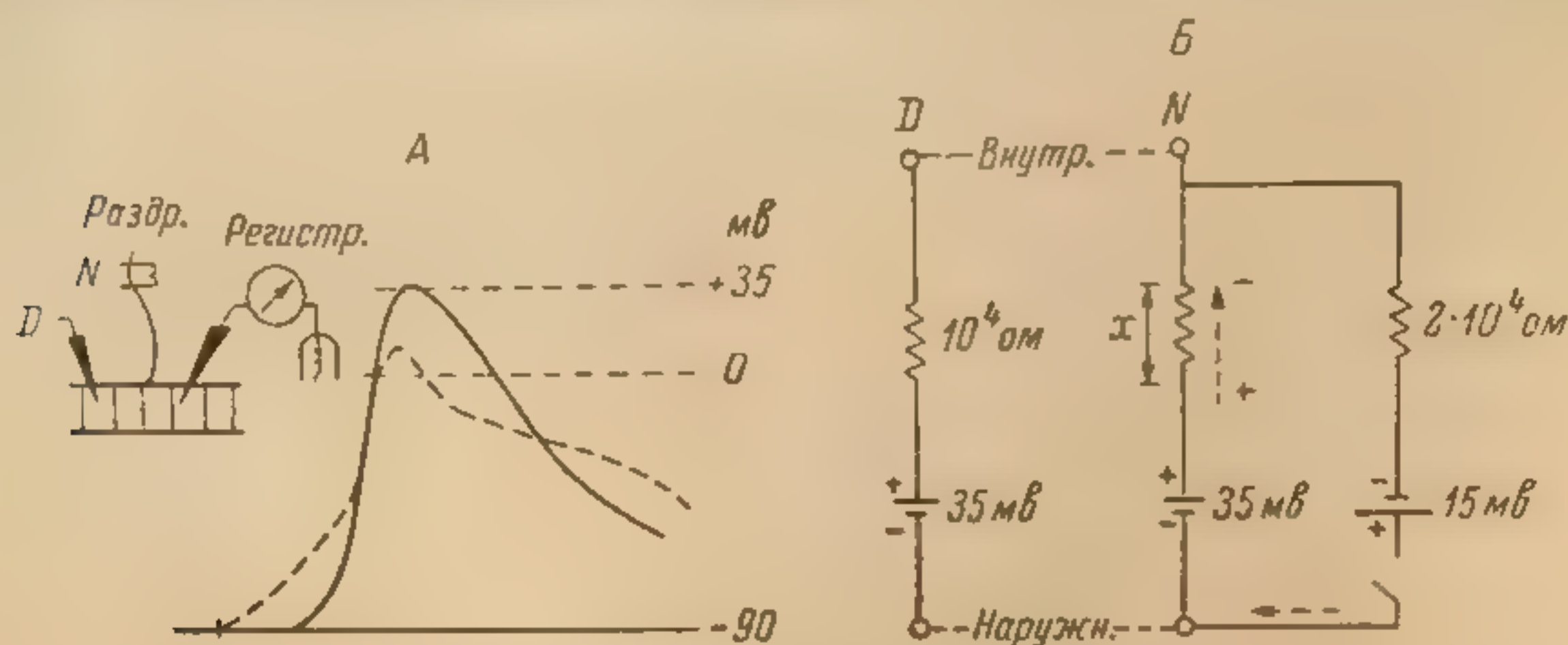


Рис. 5. Отведение потенциалов действия, вызванных прямым внутриклеточным раздражением (сплошная линия) и раздражением нерва (штриховая линия).

А — осциллограммы при прямом (D) и непрямом (N) раздражении; Б — эквивалентная электрическая схема возбужденной мембраны мышечного волокна (ветви D и N) и активированной концевой пластинки (ветвь справа). Возбуждение волокна посредством раздражения нерва соответствует замкнутому ключу.

через мышечное волокно тока ( $i$ ) с помощью отдельного микроэлектрода. Постсинаптическую мембрану можно активировать раздражением нерва или ионофоретической аппликацией ацетилхолина к концевой пластинке из микропипетки.

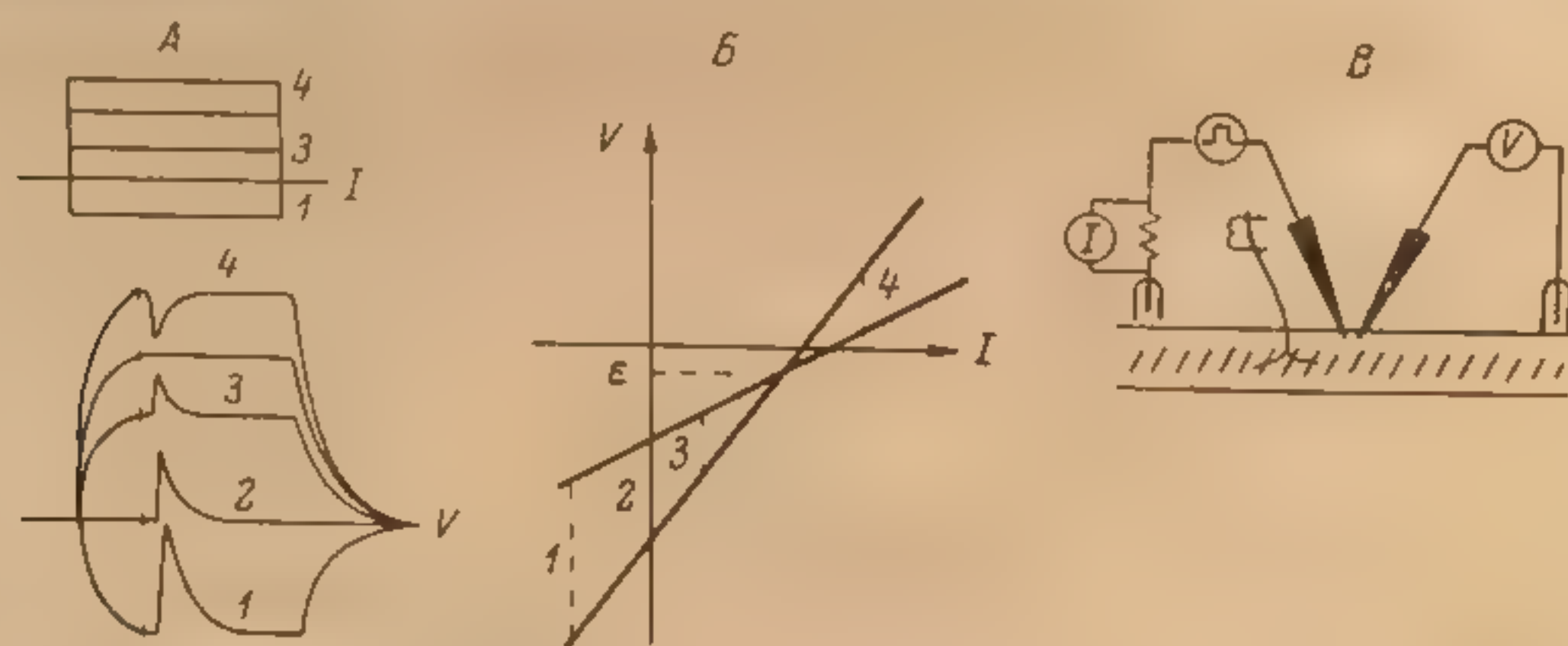


Рис. 6. Изменения ПКП при гипер- и деполяризации мембраны мышечного волокна.

А — осциллограммы ПКП на фоне электротонических потенциалов; при деполяризации мембраны выше уровня равновесного потенциала передатчика (4) ПКП изменяет свой знак, вверх осциллограммы гипер- и деполяризующих токов; Б — вольт-амперные характеристики мембраны мышечного волокна и концевой пластинки; В — схема опыта.

Этот опыт обычно нельзя выполнить так, как хотелось бы, поскольку деполяризация возбуждает мышечное волокно и кроме технических трудностей возникающий потенциал действия вносит дополнительные осложнения. Однако его можно проводить на медленных волокнах лягушки (Burke, Ginsborg, 1956a, 1956b), которые не генерируют потенциалов действия, во всяком случае в норме. При гиперполяризации мышечного волокна потенциал концевой пластинки увеличивается, а при деполяризации



уменьшается, затем исчезает, в конце концов снова появляется, но уже обратной полярности.

Мощным методом для такого рода исследований, использованным А. и Н. Такеучи (Takeuchi, Takeuchi, 1959), является фиксация напряжения. Рассмотрим упрощенную схему этого метода (рис. 7). Желаемая разность потенциалов на мембране в области концевой пластинки устанавливается путем пропускания тока через волокно с помощью одного электрода и измерения этой разности другим электродом. Электронная система сконструирована таким образом, что действительное напряжение сравнивается с желаемым или заданной его величиной, и обе эти величины автоматически и быстро делаются равными. Если возникает какое-либо изменение в схеме между электродами, то ток подстраивается так, чтобы под-

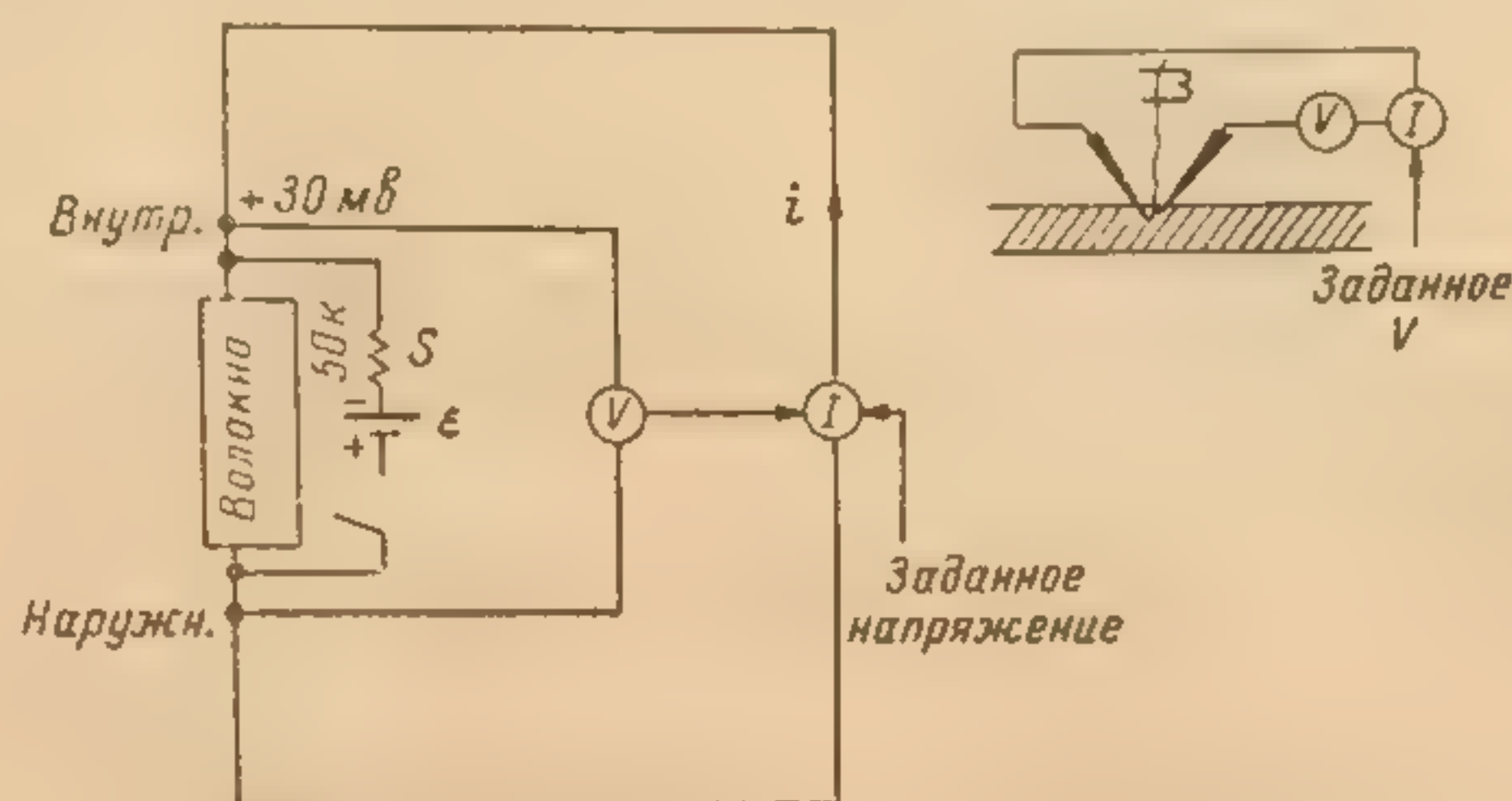


Рис. 7. Упрощенная схема метода фиксации напряжения.

Объяснения в тексте.

держивать разность потенциалов на мембране постоянной, невзирая на изменение. Например, если внутренняя часть волокна фиксируется при напряжении  $+30$  мВ, то для того, чтобы при замыкании ключа (см. рис. 7) оно не изменялось, в указанном стрелкой направлении должен протекать ток, равный для указанных на схеме значений сопротивлений и напряжений  $0.9 \cdot 10^{-6}$  а:

$$\frac{(15 + 30) \text{ мВ}}{50 \cdot 10^3 \text{ ом}} = 0.9 \cdot 10^{-6} \text{ а.}$$

Если построить график зависимости фиксирующего тока от поддерживаемого напряжения, то он должен иметь вид линии (рис. 8). Уравнение этой прямой определяется законом Киргофа:  $V = \epsilon + iS$ , где  $S$  — сопротивление «участка концевой пластинки»,  $\epsilon$  — равновесный потенциал передатчика, отсюда  $i = \frac{1}{S}(V - \epsilon)$ . Если  $S$  и  $\epsilon$  постоянные величины, то наклон

прямой будет равен проводимости  $\left(\frac{1}{S}\right)$  участка концевой пластинки, а точка пересечения прямой с осью представляет собой равновесный потенциал передатчика  $\epsilon$ . Около десяти лет назад А. и Н. Такеучи (Takeuchi, Takeuchi, 1959, 1960а, 1960b) с помощью этого метода получили ряд интересных и важных результатов. Первый из них состоит в том, что равновесный потенциал и проводимость могут изменяться независимо друг от друга. Этот результат проиллюстрирован на рис. 9. Как видно из рисунка, при увеличении концентрации тубокурарина наклон вольтамперной характеристики уменьшается, но точка ее пересечения с ординатой не смещается. Мы еще вернемся к этому явлению позже, но уже сейчас можно объяснить его причину. Очевидно, равновесный потенциал для передатчика зависит от вида



ионов, для которых последний делает мембрану концевой пластинки более проницаемой, и от концентрации этих ионов по обе стороны мембраны.

Предположим, например, что ацетилхолин увеличивает проницаемость мембраны только для  $\text{Na}^+$ ; тогда равновесный потенциал будет такой же, как и «натриевый потенциал Нернста». Аналогично, если АХ делает мембрану более проницаемой для  $\text{K}^+$  или  $\text{Cl}^-$ , то равновесный потенциал окажется близким потенциалу покоя и будет лежать где-то в области самого низкого уровня. Однако равновесный потенциал для передатчика равен 15 мВ, и поэтому приходится делать вывод, что АХ увеличивает проницаемость мембраны концевой пластинки по крайней мере к двум различным видам ионов. Если считать, что увеличение проницаемости обеспечивается большим количеством дополнительных каналов, через которые должны проходить ионы, то влияние кураре только на проводимость может быть объяснено

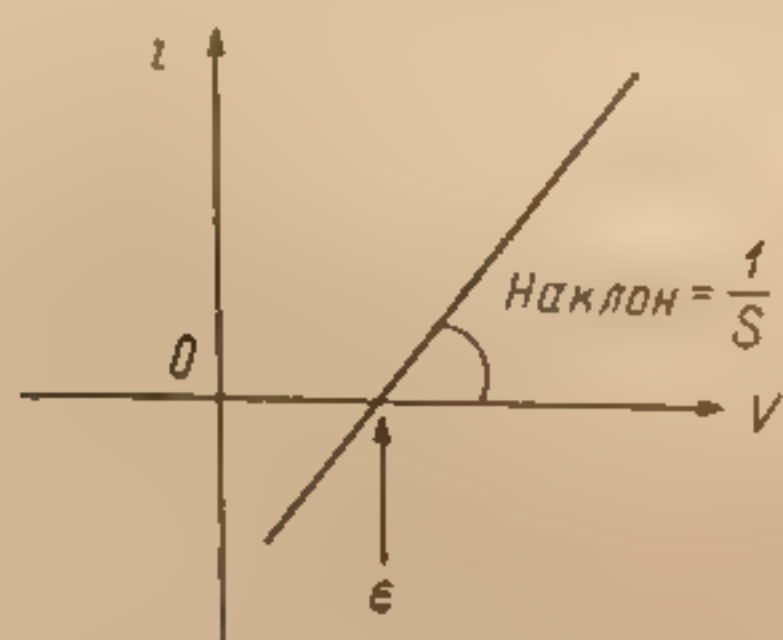


Рис. 8. Пример вольтамперной характеристики, полученной методом фиксации напряжения.

Объяснения в тексте.

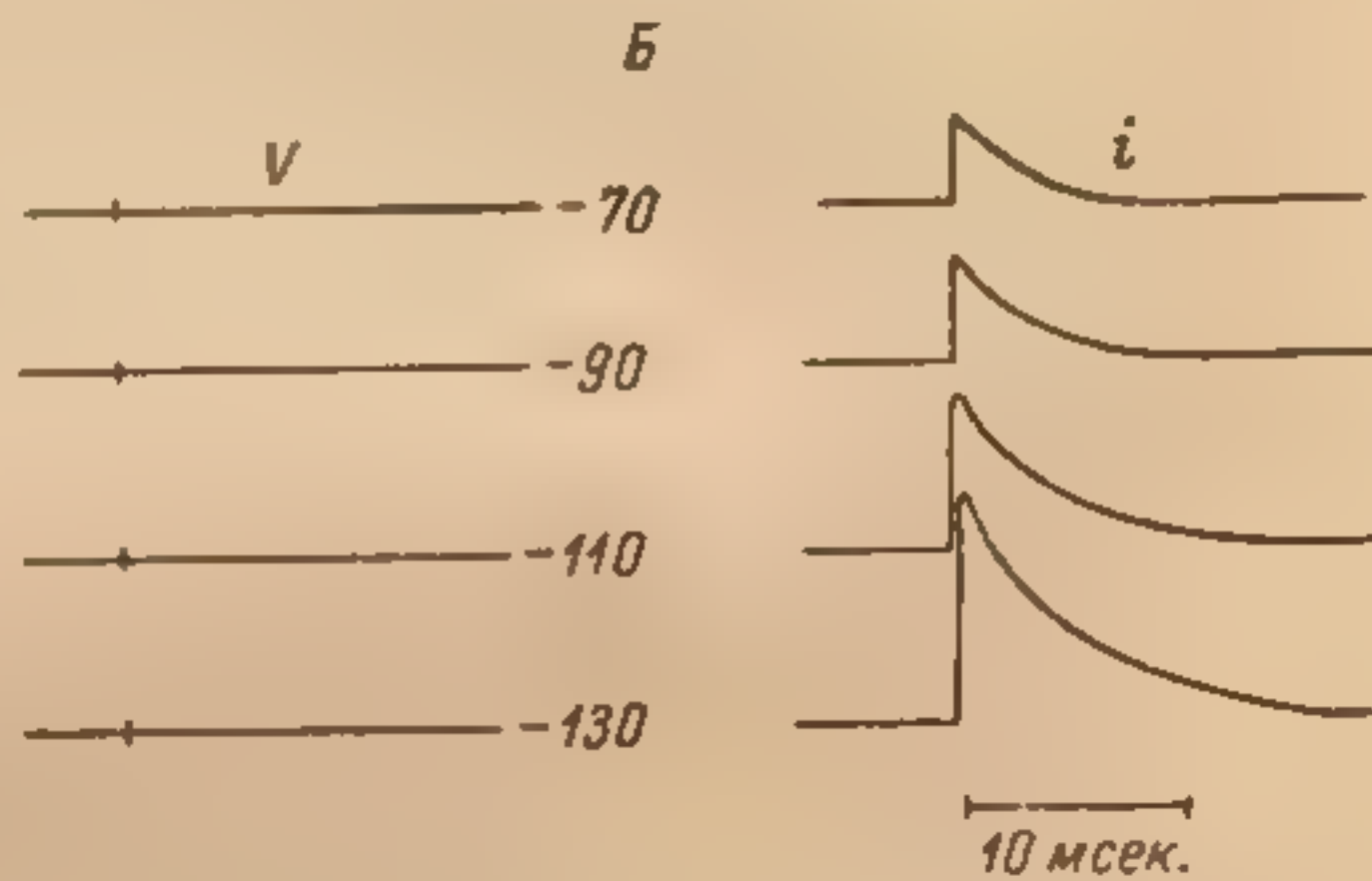
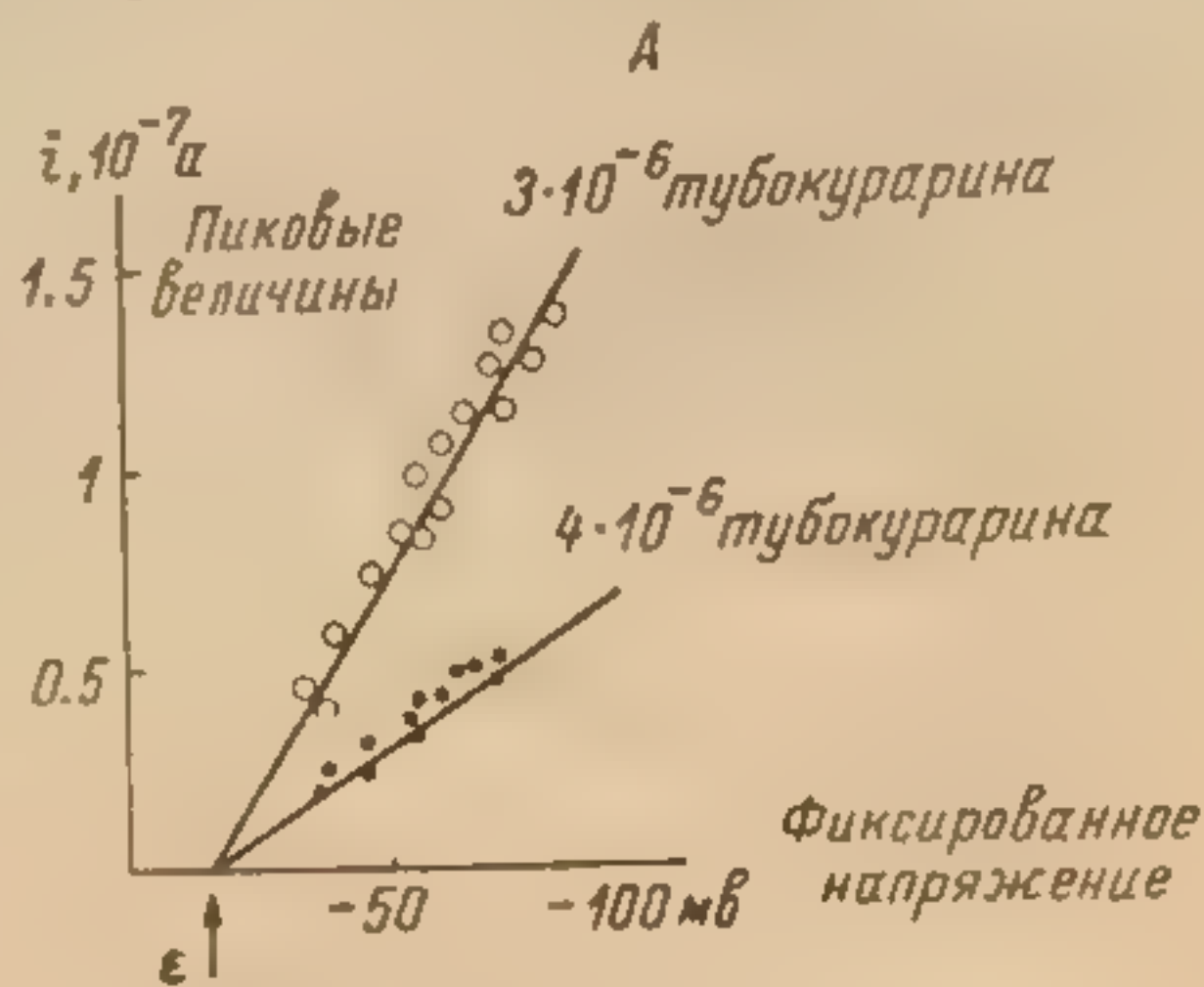


Рис. 9. Вольтамперные характеристики концевой пластинки, полученные методом фиксации напряжения при различных концентрациях тубокурарина (А), и осциллограммы напряжений и токов (Б).

тем, что каналы для движения всех видов вовлекаемых ионов контролируются одним типом рецепторов. Снижение дополнительной проводимости, которое имеет место в присутствии кураре, может быть связано при этом с уменьшением количества имеющихся дополнительных каналов из-за взаимодействия на рецепторном уровне.

Это приводит нас к другому аспекту работы Такеучи (Takeuchi, Takeuchi, 1960a), а именно — к прямому определению тех ионов, для которых при действии передатчика увеличивается проницаемость. Из рассмотренной модели следует, что если данные виды ионов не принимают участия в переносе тока через активированную концевую пластинку, то изменение их концентрации не должно влиять на равновесный потенциал (хотя, конечно, необходимо помнить, что такие ионы могут влиять на проводимость для других ионов, принимающих участие в переносе тока). Полное удаление ионов хлора из омывающего раствора не влияет на равновесный потенциал. Хлор при этом замещался глутаматом, который является относительно большим анионом, поэтому резонно предположить, что активированная концевая пластинка вряд ли может переключать глутамин с ионами хлора, если только она не безразлична к ним

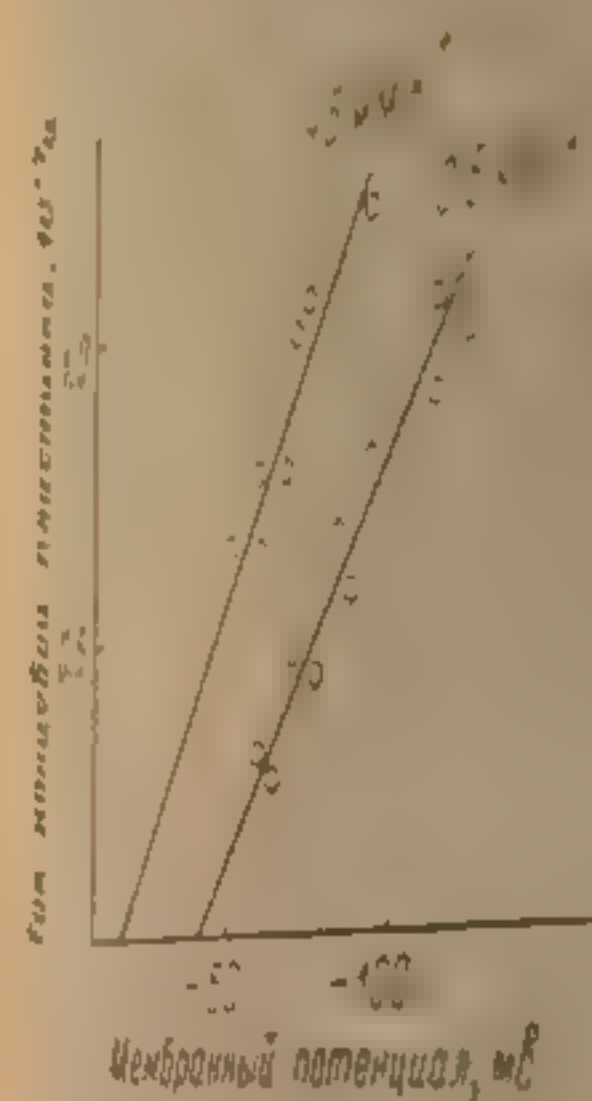


Рис. 10. Сдвиг равновесного потенциала передатчика при изменении наружной концентрации калия.

Примечательно, что чем больше концентрация калия, тем больше сдвиг потенциала. В некоторых случаях сдвиг потенциала может достигать 10 мВ. Это свидетельствует о том, что калий играет важную роль в определении равновесного потенциала передатчика. В то же время, изменение концентрации калия не влияет на амплитуду пиковых значений тока, что указывает на то, что калий не участвует непосредственно в переносе тока через активированную концевую пластинку. Таким образом, калий влияет на равновесный потенциал, но не на проводимость мембраны.



обоим. Совершенно другие результаты были получены, когда изменялась внеклеточная концентрация калия либо вне- или внутриклеточная концентрация натрия. На рис. 10 можно видеть, что изменение наружной концентрации калия вызывает большое изменение равновесного потенциала.

В дальнейшем Такеучи совместил метод фиксации напряжения с иофоретической аппликацией ацетилхолина к концевой пластинке. Такой метод имеет те преимущества, что он позволяет производить более сильнодействующие изменения в омывающем растворе, чем описанный выше. Таким образом, можно изучать концевую пластинку, когда освобождение передатчика естественным путем подавлено.

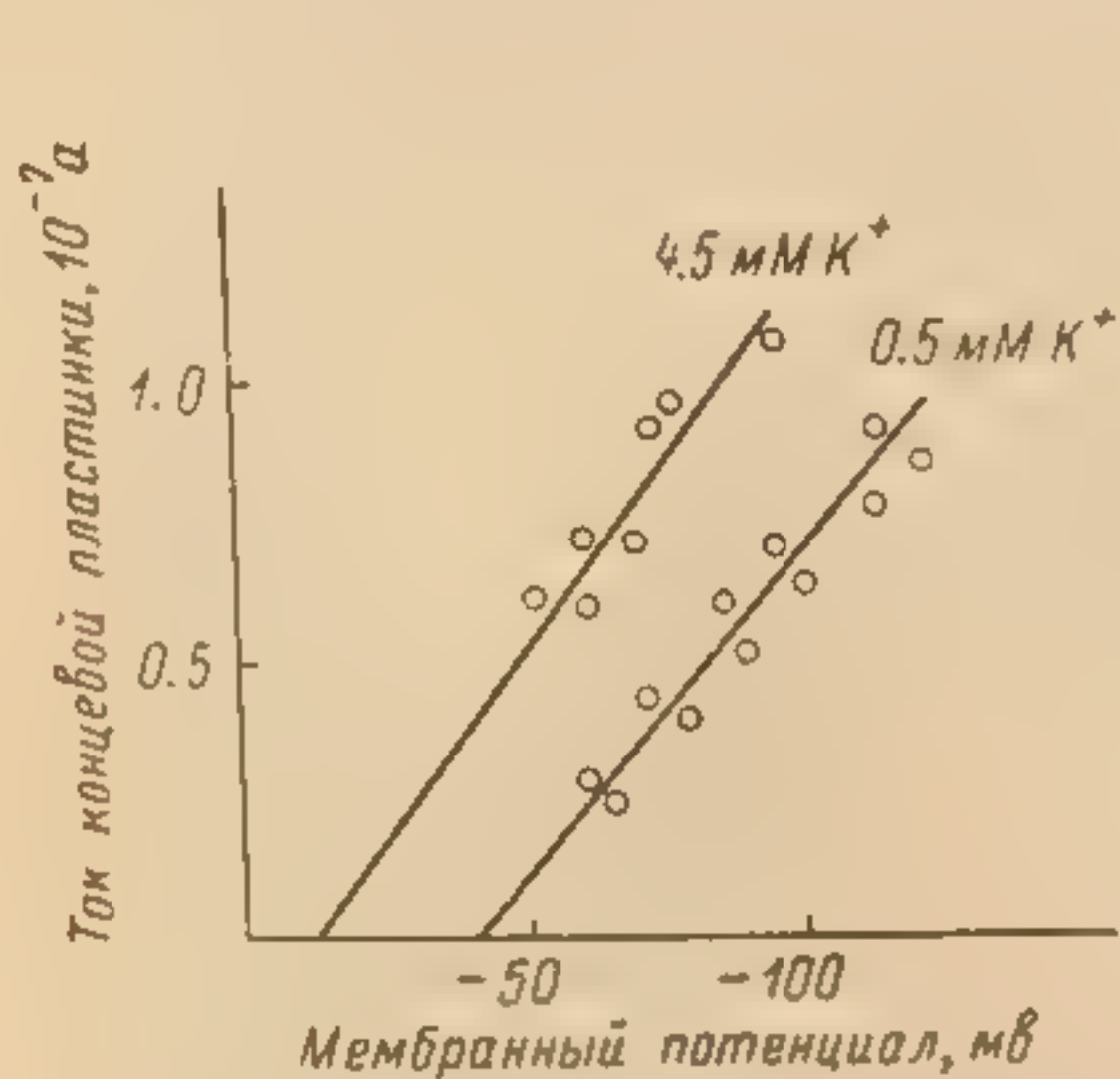


Рис. 10. Сдвиг равновесного потенциала передатчика при изменении наружной концентрации калия.

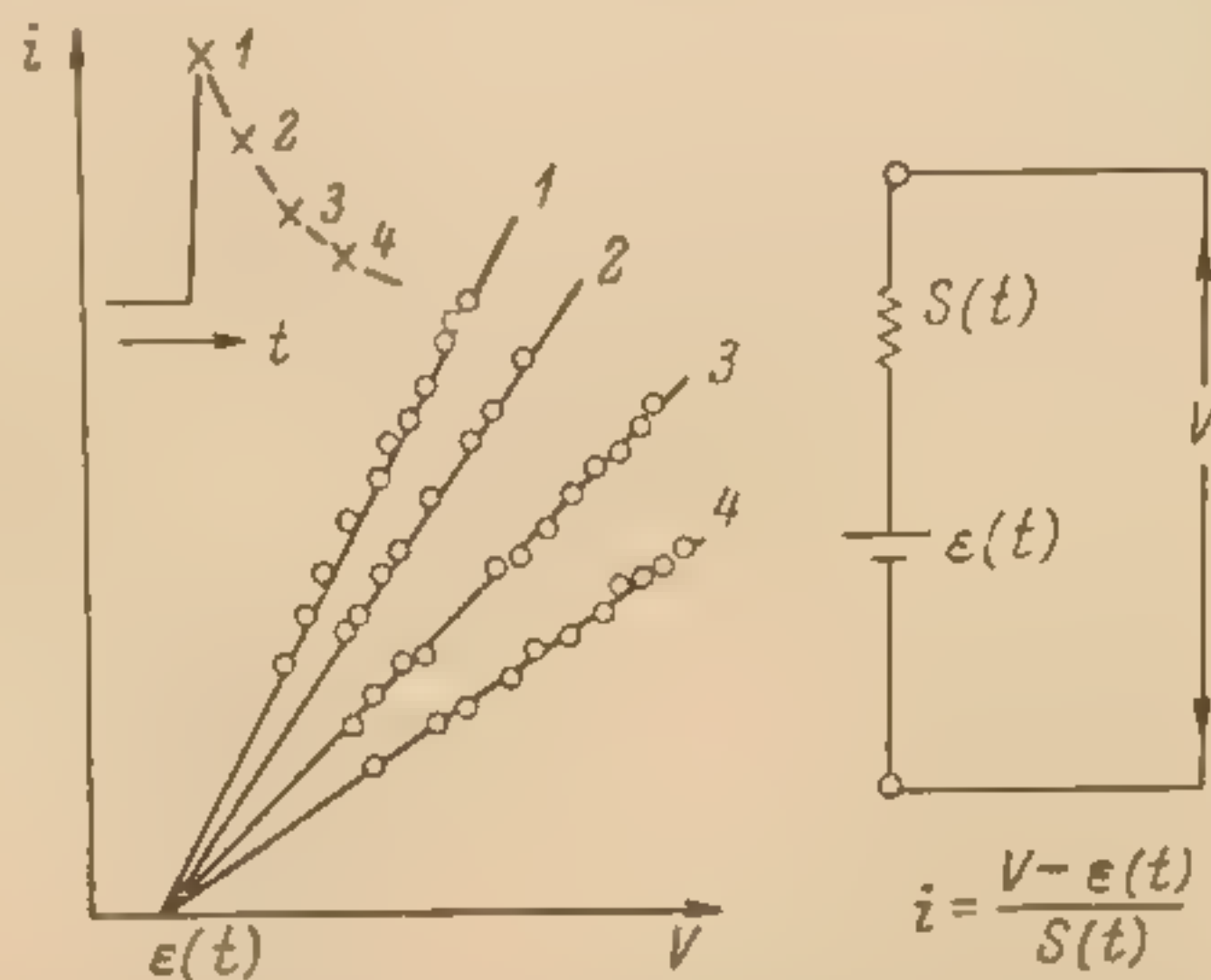


Рис. 11. Семейство вольтамперных характеристик концевой пластинки, построенных для различных моментов во время протекания реакции при аппликации ацетилхолина, полученных методом фиксации напряжения.

$\epsilon(t)$  — равновесный потенциал. Остальные объяснения в тексте.

Примечательно, что хемочувствительная мембрана относительно индифферентна к окружающей среде; она может реагировать на АХ в таких условиях, в которых совершенно невозможно стимулировать нерв или мышцу. С помощью такого сочетания Такеучи имел возможность исследовать влияние больших изменений концентрации попов кальция в среде. В результате его опытов было обнаружено два различных эффекта. Во-первых, оказалось, что в ток концевой пластинки вносят некоторый вклад ионы  $\text{Ca}^{++}$  (хотя обычно это не очень важно, потому что токи  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  гораздо больше). Во-вторых,  $\text{Ca}^{++}$  оказывает влияние как на равновесный потенциал действия передатчика, так и на изменения (под его влиянием) общей проводимости.

Мы еще вернемся к результатам А. и Н. Такеучи, но сейчас важно вспомнить опыты Настука по действию ацетилхолина на мембрану концевой пластинки (Nastuk, 1959). Настук обнаружил, что увеличение ее проницаемости не специфично исключительно для естественно встречающихся ионов, но характерно для тетраэтиламмония и даже для одного аммония.

Попробуем теперь подытожить информацию о постепенном действии ацетилхолина. Формально мы должны разделить ветвь электрической цепи, которую предварительно предложили в качестве модели активированного синапса, на ряд подветвей или каналов. Один из каналов может представлять вызванное активацией концевой пластинки увеличение проводимости для  $\text{Na}^+$ , другой — для  $\text{K}^+$ , третий — для  $\text{Ca}^{++}$ , четвертый — для каких-то «неестественных» проникающих ионов и т. д.



Большой интерес представляет вопрос о том, каковы свойства этих каналов. Иначе его можно поставить так: представляют ли они собой физическую реальность или только модель? Конечно, у нас нет ответа на этот вопрос. Проблема, каким образом экспериментальные данные о движении ионов должны быть связаны с физической сущностью мембраны, касается не только нервно-мышечной передачи; она существует отчасти потому, что у нас недостаточно знаний о мембранах, и частично также потому, что в разработке проблемы движения ионов даже для более полно изученных систем имеются теоретические трудности. Тем не менее можно вкратце рассмотреть две довольно простые физические системы, — пожалуй, с тем чтобы их отвергнуть. Одна была впервые предложена Фэттом и Катцем в работе, в которой главным образом изучались общие проблемы действия передатчика. Авторы предположили, что действие АХ заключается в образовании простого отверстия в мембране, которое будет позволять всем малым ионам проникать на другую ее сторону. Тогда разность потенциалов на мембране концевой пластинки (т. е. равновесный потенциал для передатчика) будет равна жидкостному контактному потенциалу между растворами, содержащими ионы в концентрациях, соответствующих таковым внутри и снаружи клетки.

Простейшее уравнение, применимое для этой ситуации, предложено Хендерсоном. Оно дает величину равновесного потенциала для передатчика  $-15 \div -20$  мв, что близко к наблюдаемой величине. Не входя в подробности вычислений, следует только отметить, что все подвижные ионы вносят вклад в эту величину и этот вклад в определенной мере зависит от степени их подвижности. Если удалить ионы хлора, то следует ожидать, что равновесный потенциал станет более положительным, примерно на 10 мв. Как мы теперь знаем из работы А и Н. Такеучи, это не так.

Другая возможность, которую следует учесть, состоит в том, что под действием АХ образуются отверстия, которые подчиняются уравнению Гольдмана; но оно также предсказывает такие качественные изменения, которые не наблюдаются в эксперименте. Поэтому мы должны возвратиться к нашему довольно формальному описанию активированной концевой пластинки с помощью электрической цепи.

Если мы ограничимся движением только двух видов ионов — Na и K, — то равновесный потенциал для концевой пластинки будет определяться уравнением

$$e = \frac{E_K \cdot G_K + E_{Na} \cdot G_{Na}}{G_K + G_{Na}},$$

а сопротивление

$$S = \frac{1}{G_K + G_{Na}}.$$

Обозначим  $G_{Na}/G_K = Q$ , тогда

$$e = \frac{E_K + G \cdot Q_{Na}}{1 + Q}; \quad S = \frac{1}{G_K(1 + Q)};$$

отсюда

$$Q = \frac{e - E_K}{E_{Na} - e} = \frac{-15 - (-100)}{50 - (-15)} = \frac{85}{65} = 1.3.$$

Типичная величина  $S = 50 \cdot 10^3$  ом, тогда

$$G_K = \frac{1}{S(1 + Q)} = \frac{1}{50 \cdot 10^3(1 + 1.3)} = 0.9 \cdot 10^{-5} \text{ ом}^{-1},$$

$$G_{Na} = G_K \cdot Q = 0.9 \cdot 10^{-5} \cdot 1.3 = 1.13 \cdot 10^{-5} \text{ ом}^{-1}.$$



Было предпринято много попыток рассматривать эту модель в качестве действительной физической картины, предполагая, что в активированной концевой пластинке имеются отдельные каналы для различных ионов. Однако нам кажется, что было бы неблагоприятно рассматривать эту модель как нечто большее, чем удобная основа для объяснения имеющихся данных, пока эти данные не могут быть использованы для построения более реалистической модели.

Эти данные следующие.

А. Как уже упоминалось, кураре уменьшает общую проводимость концевой пластинки, не влияя на равновесный потенциал. Равновесный потенциал, как мы уже видели, зависит от отношения  $G_{Na}/G_K$ , а не от отдельных величин  $G_{Na}$  и  $G_K$ .

Таким образом, кураре, вероятно, влияет на обе проводимости в одинаковой степени, что предполагает контролирование обеих проводимостей едиными рецепторами.

Б. Если рассмотреть временное течение ответа на однократную аппликацию АХ, то видно, что он имеет крутое нарастание и относительно медленное затухание, как это показано на рис. 11. (Речь идет об опытах с фиксацией напряжения, которые дают более точное временное течение ответа хемочувствительной мембраны, чем обычный способ электрической регистрации потенциала концевой пластинки, потому что к последнему примешивается время заряда и разряда мембранной емкости волокна). Нет оснований предполагать, что и сопротивление, и ЭДС «каналов» концевой пластинки не должны меняться во время этой реакции. Тогда в общем случае

$$i(t) = \frac{E - e(t)}{S(t)},$$

где  $E$  — фиксированное напряжение,  $i$  — фиксирующий ток и  $S(t)$  — параметры, связанные с каналами концевой пластинки. Если мы выберем различные моменты во время протекания реакции и для каждого момента построим зависимость  $i$  от  $E$ , то получим ряд прямых линий (рис. 11) с различными наклонами, что свидетельствует о разных значениях  $S$ ; но все они дают одно и то же значение для  $e$ . Это показывает, что  $G_{Na}/G_K$  постоянно во время реакции. Интерпретируя это другими словами, можно сказать, что равновесный потенциал не зависит от концентрации АХ, следовательно, вероятно, и от числа образованных АХ рецепторных комплексов. Это делает непривлекательным предположение, что в контролирование каналов для разных ионов вовлекаются различные рецепторы, при этом ничего нельзя сказать о самих каналах.

В. Если концентрация  $Na^+$  или  $K^+$  снаружи либо внутри мышечного волокна изменяется, то, исходя из модели, следует ожидать двух явлений. Во-первых, потенциал Нернста для соответствующего канала (например

$$E_{Na} = 58 \lg \frac{Na^+_{out}}{Na^+_{in}} \text{ мВ}) \text{ также будет изменяться, что, конечно, можно легко}$$

подсчитать; во-вторых, будет изменяться ионная проводимость соответствующего канала.

Если, например, концентрация наружного  $Na^+$  понизится на одну треть, то, вероятно, следует ожидать таких же изменений в  $G_{Na}$ . Важно отметить, что это, по-видимому, не имеет места. Результаты опытов А. и И. Такеучи показали, что изменение равновесного потенциала (имеется в виду равновесный потенциал для передатчика), происходящее при изменении концентрации  $Na^+$ , может быть полностью объяснено изменением натриевого потенциала Нернста. Отношение  $G_{Na}/G_K$  остается постоянным. Имеется также несколько доказательств того, что изменения концентра-



ций  $\text{Na}^+$  не сказываются на общей проводимости, так что каждая проводимость (т. е.  $G_{\text{Na}}$  и  $G_{\text{K}}$ ) должна остаться неизменной. Даже если это не так, если, например, имеет место снижение общей проводимости, то необходимо заключить, что изменение концентрации  $\text{Na}^+$  влияет также на  $\text{K}^+$  проводимость. В настоящее время, как уже упоминалось, мы не обладаем достаточными знаниями, чтобы интерпретировать эти результаты, но их достаточно, чтобы затруднить принятие другой модели активированной концевой пластинки, имеющей простые водные каналы (с отрицательными зарядами, чтобы исключить прохождение анионов). Следует отметить, что отношение  $G_{\text{Na}}/G_{\text{K}}$  слегка чувствительно к наружной концентрации  $\text{K}^+$ , причем характер этой зависимости позволяет предположить, что она обусловлена увеличением  $\text{K}^+$ -проводимости при увеличении концентрации  $\text{K}^+$ . Кроме того, отношение  $G_{\text{Na}}/G_{\text{K}}$  чувствительно к наружной

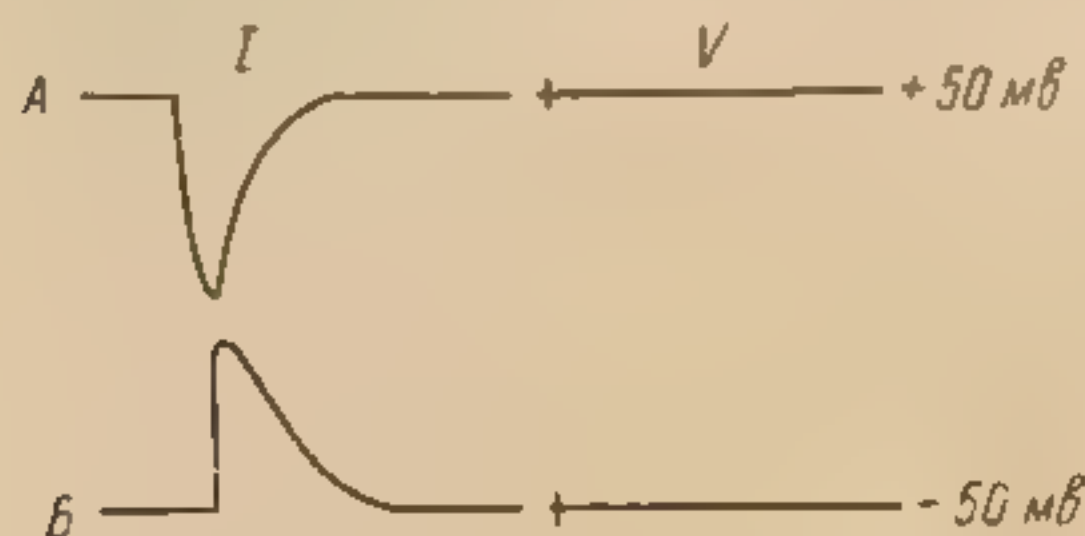


Рис. 12. Токи, обусловленные миниатюрными ПКП в условиях фиксации напряжения.

А — при фиксации напряжения на уровне +50 мВ весь ток переносится выходящими ионами калия; Б — при фиксации напряжения на уровне -50 мВ (при 15 мМ  $\text{K}^+$  в растворе) ток переносится входящими ионами натрия, — затухание более медленное.

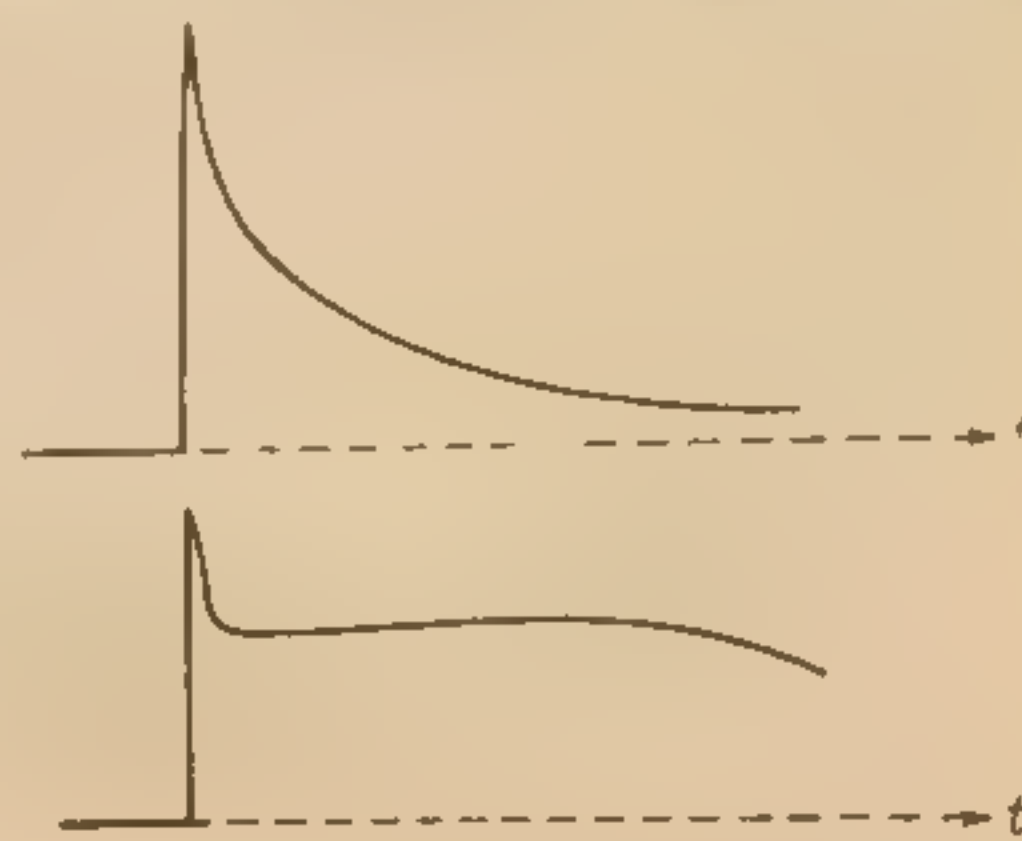


Рис. 13. Форма потенциалов концевой пластинки кураризованной мышцы (верхняя кривая) и мышцы, обработанной прокаинам или другими локальными анестетиками (нижняя кривая). Прокаиновый ПКП имеет длительное плато.

концентрации ионов кальция, причем кальций дифференцированно влияет на ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  (вероятно, он уменьшает натриевую проводимость, не влияя на калиевую).

Опыты Такеучи имели интересное продолжение. Необходимо упомянуть об работе Магазаника и его коллег из Ленинграда, в исследованиях которых был определен равновесный потенциал передатчика для ряда ацетилхолиноподобных веществ. В основном результаты развивают представление о том, что под действием различных агонистов открываются одни и те же пути для ионов и что они имеют также одинаковый равновесный потенциал. Однако есть также и озадачивающие расхождения.

Вернемся еще раз к вопросу о отдельных ионных каналах. Было сделано два различных наблюдения, результаты которых объясняли наличием отдельных каналов для ионов. Первое (Gage, Armstrong, 1968) заключается в следующем: при фиксации напряжения на мышечном волокне при +50 мВ ток, соответствующий потенциалу концевой пластинки, переносится ионами  $\text{K}^+$ , поскольку ионы  $\text{Na}^+$  при таком мембранном потенциале находятся в равновесии. Аналогично при фиксации напряжения на уровне -50 мВ и концентрации  $\text{K}^+$  в наружном растворе 15 мМ ток главным образом должен быть натриевым. Обычно невозможно наблюдать за концевой пластинкой при фиксации напряжения на уровне +50 мВ из-за сокращения мышцы при таком мембранном потенциале; однако Ховелл и Пенден (Howell, Jenden, 1967) обнаружили, что под действием глицерола внутренняя организация мышечного волокна разрушается и уничтожается его способность к сокращению без явных повреждений



мембраны и изменения хемочувствительности концевой пластинки. Были сделаны записи спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки таких волокон. Эти записи (рис. 12) показали, что натриевый ток миниатюрных ПКП (при  $-50$  мв и  $15$  мМ  $K^+$ ) затухает медленнее, чем калиевый (при  $+50$  мв). Такие результаты рассматривались как доводы в пользу того, что натриевая и калиевая проводимости обусловлены различными каналами.

Это заключение не является, конечно, необходимым, и интерпретация приведенных результатов находится в несоответствии с предыдущими данными Такеучи, согласно которым натриевая и калиевая проводимости сохраняют постоянное отношение в течение всего хода тока концевой пластинки. Одна из последних работ Кордаса (Kordas, 1969) подтвердила первоначальные результаты. Такеучи было выдвинуто предположение, что результаты Гейдж и Армстронга (Gage, Armstrong, 1968) обусловлены, вероятно, влиянием мембранного потенциала как на  $Na^+$ , так и на  $K^+$  токи, связанные, возможно, с изменением диффузии передатчика на ранних стадиях реакции между передатчиком и концевой пластинкой.

Наконец, необходимо упомянуть опыты Маэно (Maeno, 1966), на которые часто ссылаются при обсуждении возможности существования отдельных каналов для ионов. Маэно рассмотрел потенциалы концевой пластинки, обработанной прокаином. Известно, что многие локальные анестетики вызывают изменения потенциала концевых пластинок; эти изменения резко отличаются по временному течению от ПКП, наблюдаемых в препаратах, блокированных тубокурарином или  $Mg^{++}$ .

Как можно увидеть на рис. 13, «прокаиновые потенциалы» концевых пластинок имеют длительное плато. Одним из объяснений этого факта может быть то, что в присутствии прокаина увеличение калиевой проводимости длится дольше, чем увеличение натриевой проводимости. По-видимому, для того, чтобы это произошло, прокаин и подобные ему вещества должны быть в состоянии мешать ионным токам независимо от их действия на рецепторы для передатчика; либо должны существовать рецепторы для контроля натриевых и калиевых каналов. Ни одна из этих возможностей не согласуется с результатами Такеучи.

Позднее Штейнбах (Steinbach, 1967) подверг предположение, что  $G_{Na}$  и  $G_K$  имеют отдельные временные течения, дальнейшей проверке. Если бы это было так, то в присутствии прокаина нельзя было бы получить истинного равновесного потенциала, поскольку равновесный потенциал должен изменяться во время реакции. Однако никаких указаний на это получено не было. Штейнбах привел доказательства возможности альтернативного объяснения. Оно заключается в том, что прокаин способен соединяться с комплексом АХ-рецепторов, в результате этого вызываются более продолжительные изменения проницаемости, так как триплексные комплексы диссоциируют медленнее, чем нормальные.

Подводя итог, можно сказать: нет сомнений в том, что передатчик — ацетилхолин — запускает нервно-мышечный процесс, позволяющий концевой пластинке деполяризоваться потоком катионов через дополнительный путь (или систему путей). Подробно на вопрос, какие это пути, ответят будущие исследования.

#### Освобождение медиатора из окончаний двигательных нервов

Хотя по этому вопросу имеется много работ, проведенных на различных животных, основные данные были получены Катцем и его сотрудниками главным образом на лягушках в лаборатории биофизики Лондонского университета. Один из наиболее важных экспериментов иллюстри-







няющийся ПД во всем аксоне. Однако даже в том случае, когда нервные окончания были полностью деполяризованы раствором с повышенным содержанием ионов калия, кванты АХ продолжали освобождаться, и даже с еще большей частотой (так как мышечное волокно тоже было деполяризовано, употреблялись специальные методы для выделения МПКП).

Поэтому была выдвинута другая точка зрения относительно природы МПКП и механизма освобождения АХ. Существование МПКП показывает, что нервные окончания вовлекаются в некоторый процесс «квантизации», который позволяет освобождать одновременно большое количество молекул АХ спонтанно. По-видимому, есть два пути для осуществления этого явления. Можно предположить, что АХ или соответствующая часть его уже имеется в форме пакетов в нервных окончаниях и время от времени целый пакет выбрасывается наружу. Возможно, что «каналы» в мембране периодически открываются, но на относительно фиксированные интервалы времени. За исключением тех случаев, когда постсинаптическая чувствительность к АХ изменяется под влиянием некоторых веществ или в результате изменения состава омывающего раствора, амплитуда МПКП, регистрируемых в одной и той же точке, колеблется в значительных пределах. По-видимому, «квант», освобождаемый спонтанно, изменяется с трудом. Исключением является лишь случай, когда препарат обрабатывается гемихолином или триэтилхолином, которые, как известно, уменьшают синтез АХ в нервных окончаниях. Тогда количество молекул АХ в кванте снижается. Наибольший интерес в этих очень ценных наблюдениях представляет, конечно, вопрос о том, связаны ли эти кванты с освобождением медиатора при раздражении нерва.

Эксперименты, которые дали первое указание на то, что вызванное освобождение медиатора является квантовым, были проведены Фэттом и Катцем (Fatt, Katz, 1952a, 1952b). Они исследовали серию ответов концевой пластинки на раздражение нерва в препаратах, омываемых растворами с ненормально низкими концентрациями  $\text{Ca}^{2+}$ . В таких растворах, как давно известно, стимуляция нерва вызывает освобождение меньшего количества АХ, чем обычно. По этому поводу можно было бы рассуждать так: если бы при нормальной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  выход медиатора был в среднем  $A$  моль/имп. и при низкой концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  —  $a$  моль/имп., то оба значения были бы распределены согласно Гауссовскому (нормальному) распределению и их вариации, по-видимому, находились бы в тех же самых отношениях, что и среднее значение, или были бы постоянными. Это предположение, однако, совершенно не соответствует тому, что наблюдается на самом деле.

При низком среднем выходе АХ некоторые импульсы вообще не дают реакции, амплитуда наблюдаемых реакций убывает к нулю непостоянно, в то же время оказывается, что наименьшие реакции не меньше, чем спонтанные МПКП, и неотличимы от них (рис. 15). Одним из путей объяснения этого является предположение о существовании минимума ацетилхолина, способного к выделению. Возможно, что такое же минимальное количество освобождается спонтанно; сверх этого минимального освобождаемого количества может прибавляться постоянно — или, вернее, ступенчато — определенное количество медиатора.

Более интересная возможность, положенная в основу окончательной гипотезы, сформулированной Дел Кастилло и Катцем (Del Castillo, Katz, 1954), состоит в том, что МПКП вызываются выделением основной многомолекулярной единицы АХ и что в ответ на нервное раздражение АХ, создающий ПКП, освобождается в виде целого числа таких единиц или не освобождается вообще.

Однако эту гипотезу чрезвычайно трудно проверить. Поскольку МПКП непрерывно варьируют по амплитуде, то кратное их число также должно



дится при низкой концентрации  $\text{Ca}^{++}$ , так что регистрируются только ПКП). Предположим также, что мы регистрировали большое количество миниатюрных потенциалов и определили, что их средняя амплитуда равна, скажем, 1.2 мв. Предположим далее, что мы сложили все ответы и установили, что среднее значение реакции равно 2.4 мв. Независимо от того, каков механизм освобождения АХ нервными окончаниями и каким правилам он подчиняется, если только при раздражении нерва АХ освобождается такими же пакетами, как и при спонтанном освобождении, то должно быть правильным утверждение, что среднее число пакетов, освобождаемых одним импульсом для нашей серии из 100 раздражений, равняется

$$m = \frac{\text{средняя амплитуда ответа}}{\text{средняя амплитуда МПКП}}.$$

46

соответственно  $e^{-m}$ ;  $me^{-m}$ ;  $\frac{m^2}{1 \cdot 2} e^{-m}$ ;  $\frac{m^3}{1 \cdot 2 \cdot 3} e^{-m}$  и т. д. Стандартное отклонение распределения, как может быть показано, также равно  $m$ . Предположим, что раздражение двигательного нерва производилось 100 раз и что получено 100 ответов (опыт прово-

Как видно из табл. 1. со-  
мнительно настолько хороших  
только радоваться. По данным  
амплитуд ре-  
акции импульсов во всех шести  
как предсказано теорией, дол-  
гие реакции. Практически на-  
блюдаемых реакций.

Более тщательная проверка удовлетворительные результаты сделана путем статистического распределения амплитуд наблюдений при допущении, что каждый из соответствующего теоретического МП. Подробно этот вопрос рассматривает проф. Катца «Нерв, мышца». Значительный интерес представляют эксперименты Катца (1964, 1965, 1966). Применяли методику, при которой препарат помещается в камеру под действием ионизирующего излучения. В результате локальной его ионизации под кончиком электрода из которой он вытекал, происходило смещение. Та же самая процедура с очень точной регистрацией показывала, что при такой выкладке кванты или фотоны, которые могут быть поглощены в движущемся направлении, вызывают, что в направлении выхода АХ не сопровождается попытками исследования, что и здесь, в какой-то мере, от короткого участка исследования освобождалось.



$$\frac{2}{1} \times (100 \times e^{-2.0}) = 2 \times 13.5 = 27 \text{ импульсов освободят 1 пакет, } \frac{2}{2} \cdot 27 =$$

— 27 импульсов освободят 2 пакета, аналогично 18 импульсов — 3 пакета, 9 импульсов — 4 пакета, 3.6 импульса — 5 пакетов, 1.2 импульса — 6 пакетов и т. д. (Если сложить все импульсы, то их число составит 99, так как подсчет не является арифметически точным). Теперь мы можем кое-что проверить. Самая легкая проверка — сравнение предсказываемого числа отсутствующих (т. е. нулевых) реакций с тем их количеством, которое наблюдается в эксперименте. В нашем гипотетическом случае их должно быть 13 или 14. В табл. 1 представлены результаты действительных экспериментов на шести концевых пластинках, проведенных Дел Кастилло и Катцем (Del Castillo, Katz, 1964).

Как видно из табл. 1, совпадение во всех опытах настолько хорошее, что ему можно только радоваться. По данным измерения средних значений амплитуд реакций и МПКП, 939 импульсов во всех шести экспериментах, как предсказано теорией, должны давать нулевые реакции. Практически наблюдалось 948 нулевых реакций.

Более тщательная проверка, также дающая удовлетворительные результаты, может быть сделана путем статистического анализа распределения амплитуд наблюдаемых ответов при допущении, что каждый ответ складывается из соответствующего теоретического числа МПКП. Подробно этот вопрос обсуждается в книге проф. Катца «Нерв, мышца и синапс».

Значительный интерес представляют дальнейшие эксперименты Катца и Миледи (Katz, Miledi, 1964a, 1964b, 1965a, 1965b, 1965c), которые применяли методику, показанную на рис. 16. Препарат помещается в раствор, в котором отсутствуют ионы Са. При этом прекращается освобождение медиатора под действием нервного импульса, главным образом вследствие нарушения деятельности нервных окончаний, однако сохраняется возможность локального его освобождения из первых окончаний непосредственно под кончиком микропипетки, наполненной раствором СаCl<sub>2</sub>, из которой он вытекает со скоростью, контролируемой электрическим смещением. Та же самая пипетка служит наружным регистрирующим электродом с очень точной локализацией, так что могли быть сделаны даже внеклеточные регистрации МПКП.

Рис. 17 показывает, что происходит в небольшой части концевой пластинки при такой внеклеточной регистрации. Когда омывающий раствор охлаждается до 5 С, все процессы становятся медленными и индивидуальные кванты или пакеты вызывают теперь хорошо различимые реакции, которые могут быть прямо подсчитаны. «Выброс» на кривых, который наблюдается перед постсинаптической реакцией, соответствует ПД в двигательном нерве; тщательный анализ записей такого сорта показывает, что вариации постсинаптического ответа (или, иными словами, выход АХ) не сопровождаются вариациями ПД нерва.

Результаты исследования Катца и Миледи представлены в табл. 2, из которой видно, что и здесь имеется хорошее совпадение экспериментальных данных с теорией. Уместно заметить, что приведенные данные получены от короткого участка нерва. Данные для целого нерва будут соответствовать освобождению в среднем 40 квантов. Можно показать,

Таблица 1

Сравнение ожидаемого и фактически наблюдавшегося числа импульсов, не освободивших ни одного пакета

Ожидалось	Наблюдалось
186	188
139	113
80	76
87	89
50	56
130	138
73	78
73	84
21	27
100	99
939	948



что предлагаемая модель распределения, известная как распределение Пуассона, имеет силу до тех пор, пока вероятность от стимула к стимулу не изменяется. Однако распределение может быть совершенно различным для различных частей нервного окончания. Математически дается полное распределение  $N_0 = Ne^{-m}$ ,  $N_1 = \frac{m}{1} N_0$ ,  $N_2 = \frac{m}{2} N_1$  и т. д. Пролитывает ли

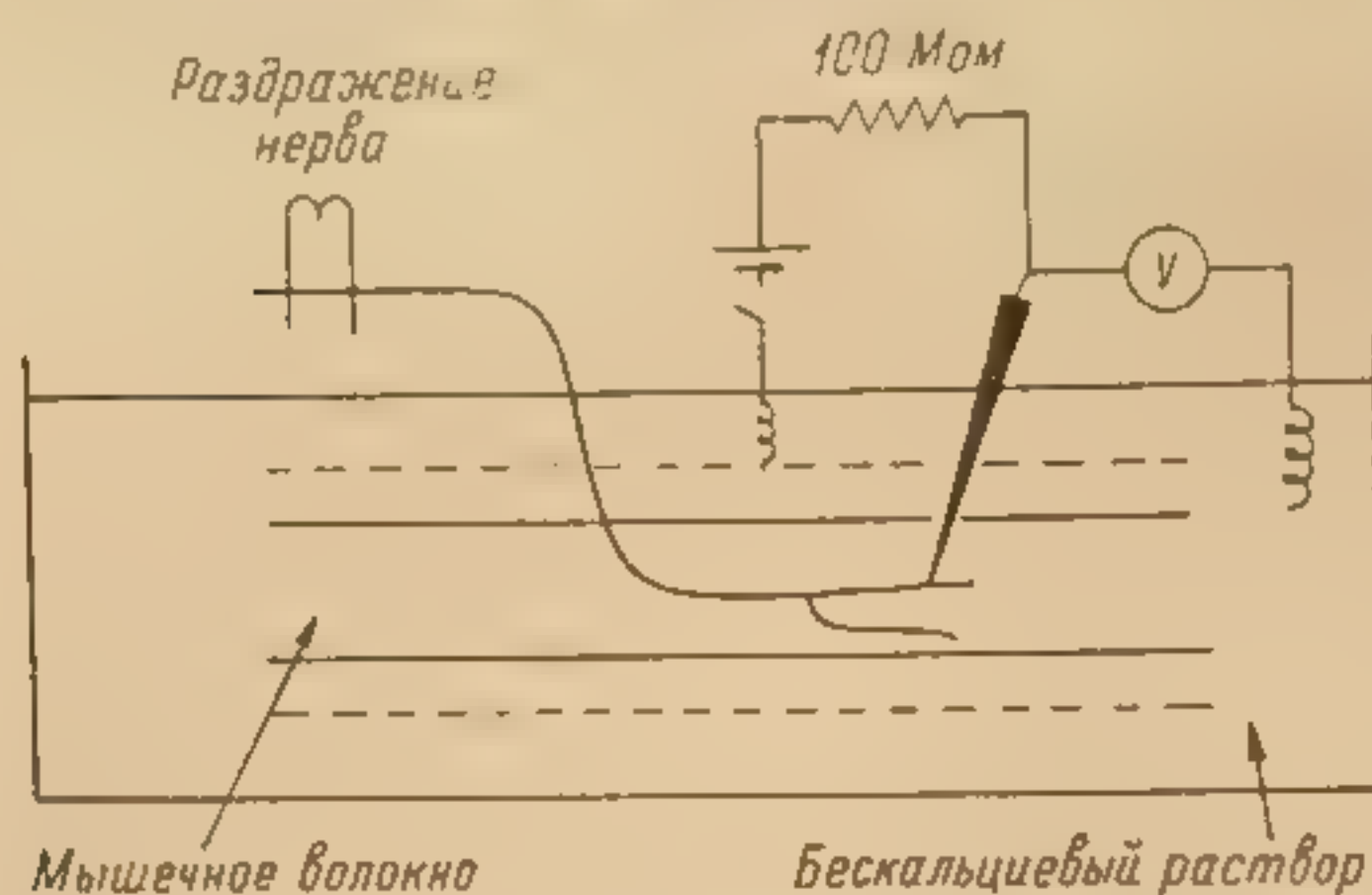


Рис. 16. Схема установки для внеклеточной регистрации ПКП в бескальциевом растворе микроэлектродом, заполненным раствором  $\text{CaCl}_2$ .

удовольно месте (в этом случае оно не может быть выражено через  $N$  и  $p$ ).

Легко показать, что вариация этого распределения такая же, как среднее его значение, так что стандартное отклонение равно  $\sqrt{m}$ , если среднее есть  $m$ . Это объясняет, почему колебания амплитуд ПКП не очень заметны в кураре, когда имеет место нормальный выход АХ, соответствующий освобождению большего числа его квантов. Если, например,  $m=100$ , то большинство ответов (фактически 95%) лежит в пределах 20% среднего значения. Подобно этому пропорция «нулевых реакций» должна составлять  $e^{-100}$ , что очень близко к нулю. Вернемся теперь к вопросу, который был затронут выше, — что же является непосредственной причиной освобождения АХ? Обычно, кроме случаев спонтанного освобождения, первичным стимулом является ПД. Катц и Миледи (Katz, Miledi, 1968) недавно показали, что если локально воздействовать на окончания тетродотоксином (средством, которое блокирует ПД), то АХ продолжает освобождаться из участков вдоль нервных окончаний, в которых ПД еще не блокирован, но не из участков, в которых ПД уже блокирован. Это говорит о том, что электротонический остаток ПД двигательного нерва недостаточен для освобождения медиатора, но не свидетельствует о некоторой специфической сущности ПД, независимой от деполяризации мембраны. На самом деле, на протяжении многих лет считалось, что деполяризация сама по себе являлась первичным стимулом для освобождения медиатора.

эта статистическая модель какой-либо свет на сам процесс освобождения медиатора? Ответ является определенно отрицательным, как указывают Катц и его коллеги. Само по себе статистическое описание совместимо как с идеей пакетов, существующих в нервных окончаниях (если имеется  $N$  таких пакетов со средней вероятностью освобождения  $m=Np$ ), так и с идеей мембраны, в которой отверстия с фиксированной продолжительностью существования могут появляться в каком

Таблица 2

Сравнение ожидаемого и наблюдавшегося числа импульсов, освободивших 0, 1, 2, 3 и 4 пакета. Общее количество импульсов  $N=674$ . Среднее число пакетов, освобождаемых одним стимулом,  $m=0.41$

Число импульсов	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$
Ожидаемое . . . . .	448	183	37	5	1
Фактически наблюдавшееся . . . . .	440	195	37	2	0

Примечания.  $n_0$  — количество импульсов, не освободивших ни одного пакета;  $n_1$  — количество импульсов, освободивших один пакет, и т. д.  $N$ ,  $m$  и  $n_i$  связаны следующими соотношениями  $N = n_0 + n_1 + n_2 + \dots$   $m = \frac{0 \cdot n_0 + 1 \cdot n_1 + 2 \cdot n_2 + \dots}{N}$ .



Лиллей (Lilley, 1956) показал, что наблюдается чрезвычайное увеличение частоты спонтанных СПКП при деполяризации окончания двигательного нерва раствором с высокой концентрацией  $K^+$ ; средняя частота СПКП меняется пропорционально четвертой степени концентрации  $K^+$  в том диапазоне концентраций, которые могут быть исследованы. На основании таких данных можно подсчитать, что если бы нервные окончания удерживались на пике ПД нерва, скорость «спонтанного» освобождения АХ в них должна была бы быть приблизительно  $10^6/\text{сек}$ . Деполяризующий импульс в соответствии

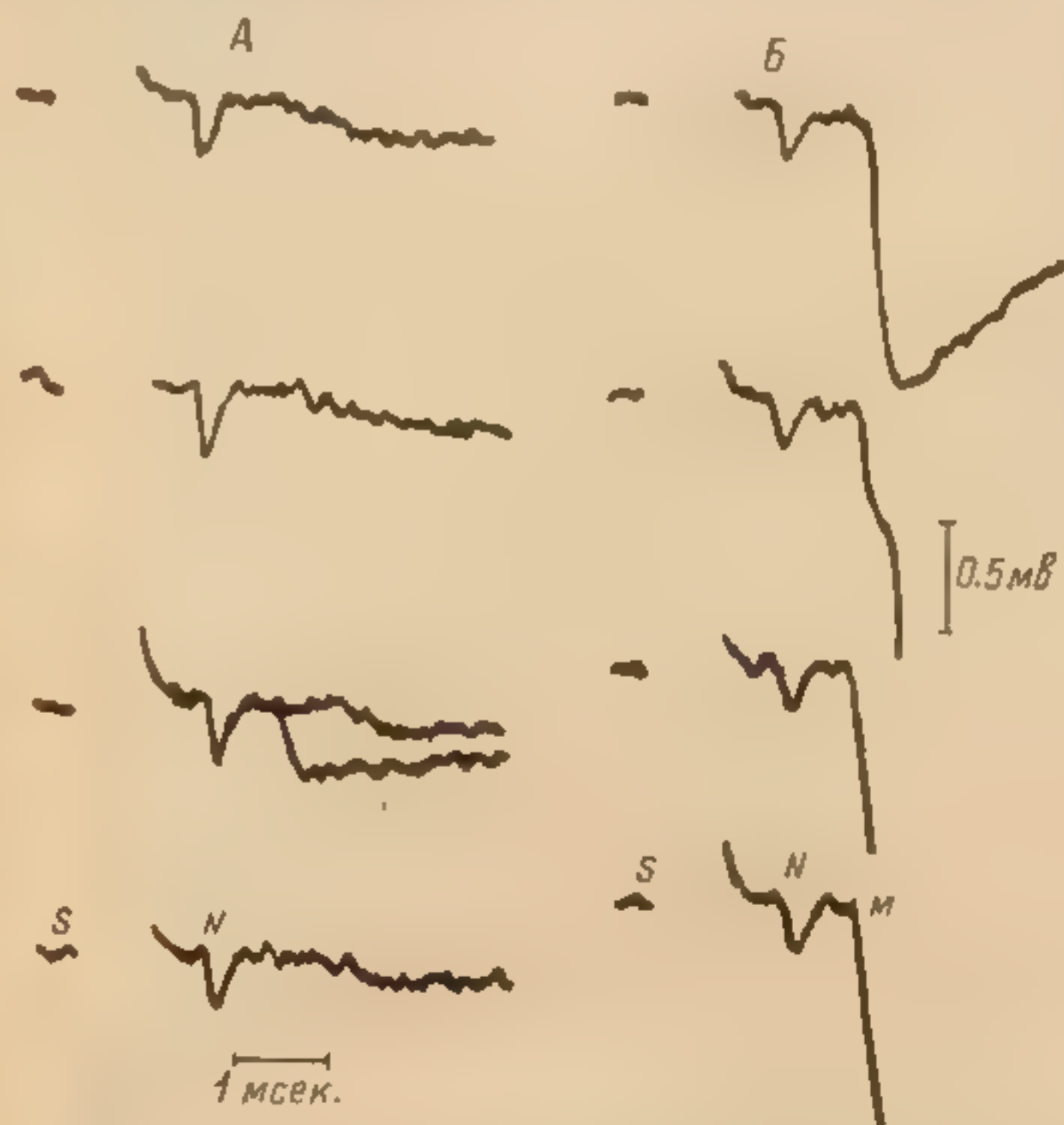


Рис. 17. Фокальная внеклеточная регистрация из маленького участка нервно-мышечного соединения. Микроэлектрод, заполненный 0.5 М  $CaCl_2$ , размещался в месте контакта между немиелинизированным нервным окончанием и мышечным волокном. Отрицательность соответствует отклонению вниз. Стимул (S), приложенный к седалищному нерву (лягушки), вызывал регулярный спайк (N) в окончании аксона, за которым следовал изменчивый постсинаптический ответ (M). В А выход кальция из электрода предотвращался приложением отрицательного напряжения. В Б это напряжение выключалось и кальций имел возможность диффундировать из электрода. Из-за того, что постсинаптические сигналы очень большие, видно только их начало.

ПД нерва выход медиатора просто отражает изменения в скорости спонтанного его освобождения в ответ на мгновенное значение МП окончаний двигательного нерва. Оказалось, что в описанных выше экспериментах, в которых использовался замедляющий эффект пониженной температуры, позволяющий подсчитать освобождаемые нервным импульсом кванты, такое понижение оказывало также удивительный эффект на латентный период между появлением активности нерва и освобождением кванта. При  $2.5^\circ\text{C}$ , например, наиболее частые значения были порядка 10 мсек. При  $2.5^\circ\text{C}$ , например, наиболее частые значения были порядка 10 мсек. и наблюдалась латентность до 40 мсек. Эти значения времени превышают

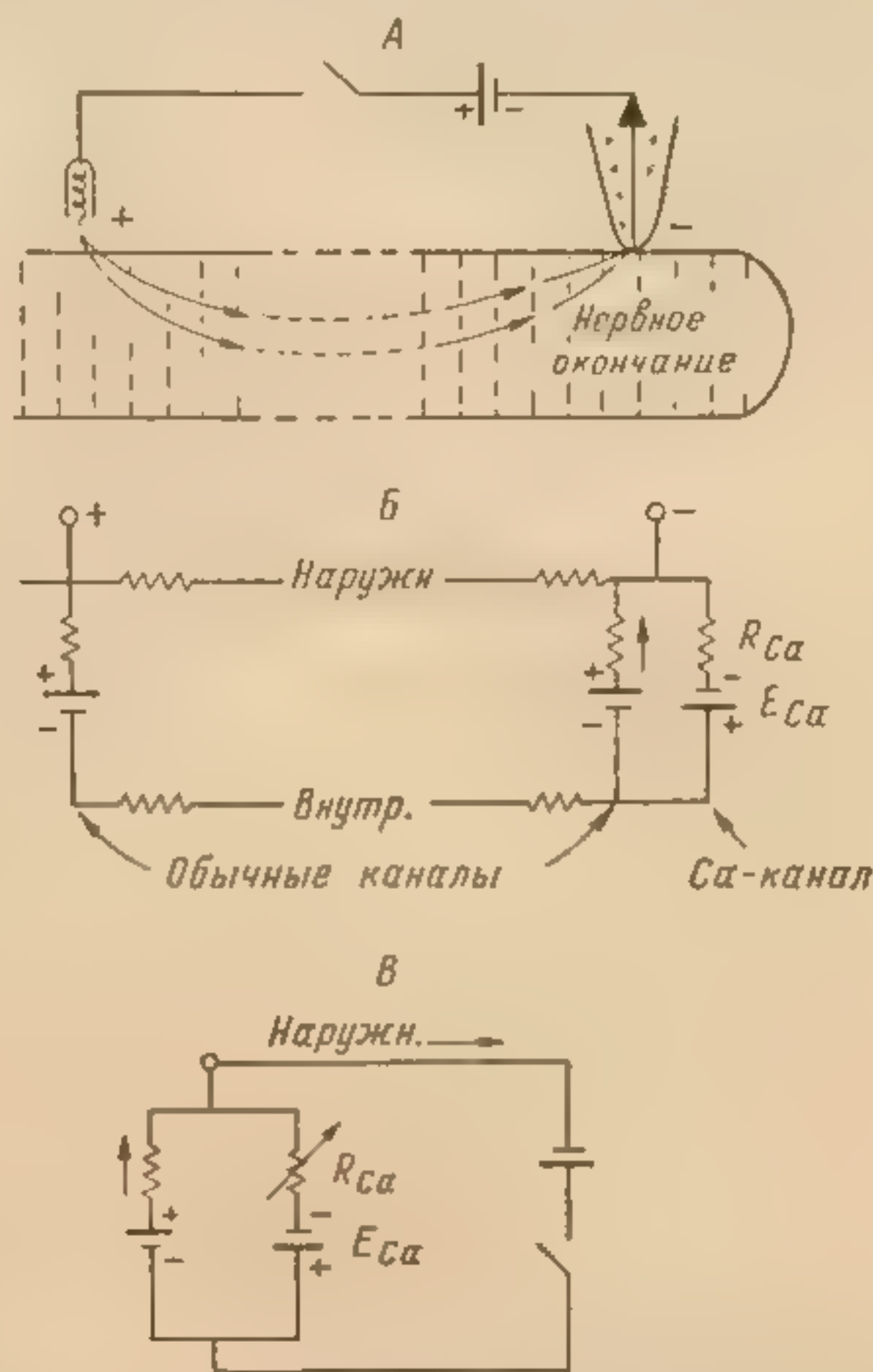


Рис. 18. Освобождение АХ нервными окончаниями под действием искусственной деполяризации.

А — схема опыта; Б — эквивалентная электрическая схема нервного окончания; В — под действием деполяризации увеличивается проницаемость для ионов  $Ca$  (уменьшается  $R_{Ca}$ ) и уменьшается электродвижущая сила, способствующая поступлению ионов  $Ca$  ( $E_{Ca}$ ).

с таким расчетом должен длиться только 0.1 мсек., для того чтобы освободить сто квантов АХ, которые соответствуют вызванному ПКП. Однако выдвинута гипотеза о том, что во время



продолжительность ПД и показывают, что вызванное освобождение АХ не может быть простым мгновенным ускорением спонтанного освобождения (Katz, Miledi, 1967a, 1967b). Как показали Катц и Миледи, в условиях отравления препаратов тетродотоксином могли быть применены большие локальные деполяризующие импульсы для воздействия на ограниченные участки нервных окончаний, по-видимому, порядка  $10 \text{ мк}^2$ . Результаты подтверждают наличие довольно заметной задержки между деполяризацией и выходом пакета АХ. Если импульс удлиняется, то, хотя освобождалось больше АХ, задержка увеличивалась. Эти результаты привели к предположению, что существенным шагом в освобождении АХ нервным импульсом является поступление  $\text{Ca}^{2+}$  или ионизированных комплексов  $\text{CaR}^+$  в нервные окончания. Предполагается (рис. 18), что деполяризация оказывает два эффекта: увеличивает мембранную проницаемость для  $\text{Ca}^+$  или  $\text{CaR}^+$  и уменьшает «движущую силу» для их поступления (по чисто электрическим причинам). В дальнейших экспериментах Катц и Миледи (Katz, Miledi, 1967a, 1967b) показали, что для освобождения АХ ионы Са должны присутствовать прежде, чем наступит действительное освобождение, т. е. освобождение АХ не является синхронным с поступлением  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{CaR}^+$  (здесь могут вмешиваться какие-то процессы, относящиеся к синаптической задержке). На протяжении последних двух или трех лет были получены новые доказательства относительно роли Са в освобождении медиатора, однако они не могут быть здесь изложены, поскольку они уведут от нервно-мышечной передачи к другим синапсам, в особенности к звездчатому ганглию кальмара, который является аксональным соединением и дает лучшую возможность проводить исследования процессов внутри пресинаптического аксона, чем нервно-мышечное соединение.

В заключение следует рассмотреть вопрос о возможной основе квантового освобождения медиатора. Более приемлемой гипотезой является предположение, что везикулы диаметром около  $500 \text{ \AA}$ , видимые в нервных окончаниях, представляют собой предварительно уложенные в пакеты молекулы АХ и что при входе  $\text{Ca}^{2+}$  в аксон начинается процесс, который оканчивается выбросом во внеклеточное пространство содержимого целого числа везикул в течение короткого периода времени. Эта идея — одна из выдвинутых Катцем и его сотрудниками, но, в отличие от некоторых энтузиастов, сами авторы идеи хотя и подчеркивали ее приемлемость, однако не считали, что везикулярная гипотеза точно установлена (Katz, Miledi, 1965a). Качественные ее доказательства довольно вески. Везикулы находятся в особых отношениях с точками прямого приближения пре- и постсинаптических элементов синапсов. Виттакер и сотрудники установили наличие АХ в везикулах при фракционировании скоплений изолированных нервных окончаний («синаптосом»). К сожалению, технические трудности не дают возможности провести такие эксперименты на нервных окончаниях двигательного нерва, но, по-видимому, резонно предположить, что везикулы в мозге (Whittaker, 1966) или в холинэргически иннервируемом электрическом органе рыбы Torpedo (Whittaker, 1966) качественно достаточно подобны везикулам нервных окончаний двигательного нерва. Это позволяет принять предположение, что везикулы двигательных окончаний содержат АХ.

Факты говорят о том, что для изменения в широких пределах числа освобождаемых пакетов АХ имеется много способов, но изменяют число молекул в пакетах только те вещества, которые влияют на синтез АХ. Если бы количество АХ, освобождаемого в каждом пакете, просто отражало то его количество, которое может пройти через «отверстие» в мембране, то тогда нужно было бы предположить, что такие отверстия открываются только в течение очень точно ограниченного времени, которое



не изменяется под влиянием воздействий, изменяющих другие свойства мембраны. Поэтому трудно не согласиться с тем, кто рассматривает ряды везикул как более вероятный механизм освобождения квантов, чем открытие «отверстий» в мембране. Тем не менее в этом механизме имеются определенные неясности. Главная причина для их обсуждения заключается не столько в том, что они представляют трудности для везикулярной гипотезы, сколько в том, что они подчеркивают необходимость в большей информации об определенных количественных аспектах процесса освобождения передатчика.

Рассмотрим везикулярную гипотезу в виде следующих отдельных вопросов.

- 1) Соответствует ли количество АХ в везикуле его количеству в кванте?
- 2) Возможно ли оценить число квантов, освобождаемое нервными окончаниями, и соответствует ли оно числу наличных везикул?
- 3) Можно ли изменять число квантов, доступных освобождению, и соответствуют ли изменения в любом отношении изменениям в распределении пузырьков?

Мы не имеем четких ответов на эти вопросы, и может показаться, что было бы потерей времени заниматься обсуждением этого предмета. Однако поскольку работы в этом направлении проводятся, то необходимо постараться суммировать имеющиеся данные.

В основе многих работ лежит следующее (совсем не достоверное) допущение. Если передача блокируется, так что в мышечном волокне возникают только ПҚП, то при раздражении двигательного нерва серией стимулов последующие ответы могут уменьшаться в зависимости от интервалов между стимулами. Допустим, это обусловлено тем фактом, что количество медиатора, доступного для освобождения, очень мало. Поэтому непосредственно после того, как некоторое количество его освобождается, его остается меньше для следующего импульса. В то же время может иметь место процесс облегчения, обусловленный увеличением вероятности освобождения присутствующего количества медиатора; однако возможно, что это облегчение происходит иным путем.

Для того чтобы перенести эту идею на количественную основу, рассмотрим случай всего двух стимулов. Предположим, что первый стимул освобождает  $R_1$ , а второй стимул —  $R_2$  квантов. Предположим также, что непосредственный запас медиатора содержит  $S_1$  квантов и что стимул освобождает постоянную фракцию  $F$  этого запаса.

Тогда

$$R_1 = FS_1, \quad R_2 = F(S_1 - R_1) = FS_1(1 - F).$$

Таким образом,

$$\frac{R_2}{R_1} = 1 - F \text{ и } F = 1 - \frac{R_2}{R_1}; \quad S_1 = \frac{R_1^2}{R_1 - R_2}.$$

Результатом экспериментов такого рода является вывод, что непосредственный запас медиатора содержит приблизительно от 300 до 1000 квантов и освобождаемая фракция составляет 0.1—0.5. Эти границы перекрывают вариабельность, внесенную разными исследователями при применении различных препаратов. Однако нужно подчеркнуть (что и делают все работающие в этой области) предварительность такого заключения. Пока нет четких доказательств, что все наблюдаемые вариации квантованного выхода обусловлены изменениями фракции, освобождаемой из большого и инвариантного запаса медиатора. Поэтому результаты и рассуждения, которые будут изложены дальше, должны быть рассмотрены с некоторыми оговорками.



## Резерв и депо квантов медиатора

Дальнейшая разработка этого вопроса была проведена Элмквистом и Квастел (Elmqvist, Quastel, 1965b). При продолжительной ритмической стимуляции авторы уменьшали реакцию до небольшой постоянной величины, которую они относили к пополнению резервного запаса медиатора. Если это пополнение происходит во время тетануса с постоянной скоростью, то величина резервного запаса может рассматриваться как общее количество освобожденного медиатора минус пополнение. Такой подсчет дает для резервного запаса значение около 20 000 квантов.

В упомянутых экспериментах не было данных о возможном изменении величины квантов. Допустимы резкие изменения в числе квантов, освобождаемых одним стимулом, но без каких-либо различий в количестве АХ на квант. Однако этого не наблюдалось в присутствии гемихолина (НС-3) и триэтилхолина, которые, как хорошо известно, препятствуют синтезу АХ в нервных окончаниях. При действии НС-3, например, после освобождения около  $10^5$  квантов нормальной величины величина кванта начинает постепенно уменьшаться. Путем экстраполяции реакций на стимуляцию нерва до нулевой величины кванта, освобождаемого на одиночный ответ, Элмквист и Квастел (Elmqvist, Quastel, 1965a) подсчитали, что первоначальный общий запас АХ должен быть эквивалентным приблизительно 300 000 квантам первоначальной величины. Эта оценка должна быть принята критически. Эти авторы указывают, что, по-видимому, не весь АХ существует в квантованной форме. Даже предположив, что кванты находятся в виде предварительно уложенных пакетов, есть основания думать, что пакеты окончательно формируются только непосредственно перед их освобождением.

## Сопоставление пузырьков и квантов

Если предположить, согласно Элмквисту и Квастелу (Elmqvist, Quastel, 1965a, 1965b), что основная масса АХ в нервных окончаниях упакована в более или менее идентичные кванты, содержащиеся в везикулах, то для диафрагмы крыс будут получены следующие цифры. Из общего количества 300 000 квантов 20 000 легко доступны и 500 мгновенно доступны для освобождения, из последних около 100 являются действительно освобождаемыми на один стимул. Естественно, что при этом возникает ряд вопросов.

1. Имеется ли в нервных окончаниях 300 000 везикул? Это число не является по крайней мере неправдоподобным. Согласно Берксу, Хаксли и Катцу (Birks, Huxley, Katz, 1960), в  $1 \text{ мкм}^3$  нервных окончаний лягушки имеется приблизительно 1000 везикул, и  $300 \text{ мкм}^3$  нервных окончаний могут быть, вероятно, размещены в концевой пластинке диаметром 20 мкм.

2. Может ли АХ содержаться в везикулах? Возможны два способа оценки количества АХ, эквивалентного кванту (подробнее см.: Elmqvist, Quastel, 1965a, 1965b). Один из них — сравнение выхода АХ с количеством квантов, освобождаемых на стимул; квант и эквивалент составляют приблизительно 60—70 тысяч молекул АХ. Вторая оценка, независимая от первой, заключается в сравнении общего запаса квантов с количеством АХ, присутствующим в нервных окончаниях. Как ни удивительно, оба способа дают приблизительно одни и те же значения. 60 000 молекул — довольно значительная величина для везикул размером  $500 \text{ \AA}$ : Виттакер (Whittaker, 1966) указывает, что «изотонические везикулы» должны содержать 1500 молекул и даже если молекулы будут плотно прилегать друг к другу, то их уместится только 50 000. Однако он также указывает, что АХ может не только содержаться в везикулах, но также (или

...не вместо этого) быть  
...ответственный от  
...причину для отриц  
...что является основ  
...этот вопрос не должен вы  
...интересно примеч  
...предельно. Практи  
...для освобождения. Практи  
...Аваллундстрем, 1968) уст  
...ает спонтанную цель. П  
...авторы сами не принимают  
...представляют собой непосред  
...зачастую не согласуются с  
...казательств Ландау и Кван  
...требует дальнейших экспери  
...Следует коротко рассмотреть  
...ующих токов, а также ув  
...квантов АХ, непосредствен  
...что мы хотим исследовать э  
...запаса медиатора и освобож  
...вает выход медиатора на оди  
...несено к увеличению  $F$  или  
...увеличением  $F$ , то, как это ви  
...ции на второе раздражение  
...ложим, что  $R$ ,  $F$  и  $S$  относятся  
...мой фракции и запасу после  
...нам до нее. Тогда

$$\frac{F^*}{F} = \frac{1}{1 - \dots}$$

Это рассуждение было при  
...ли и деполаризации (Hubbard  
...увеличения внеклеточного К  
...результаты показывали умень  
...или и увеличение его (очень б  
...гиперполяризации.  
...Электронномикроскопичес  
...вого взгляда, как будто совер  
...ей гипотезе. Деполаризаци  
...везикул, а другие воздействия  
...р.п. 1962; Hubbard, Kwanbu  
...особенно интересным, так как  
...тельное уменьшение стратег  
...Аваллундстрем, 1968). Соотн  
...Авторы указывают, что их  
...ни идентификации « $n$ » с люб  
...частоты МПКП, они предполага  
...везикул подтверждает иденти  
...этот вывод не является  
...как было показано, что депол  
...увеличение частоты МПКП, п  
...Недавно были опубликова  
...он из них Йонес и Кванбун  
...и влияние гемихолина



даже вместо этого) быть адсорбированным везикулам. Нельзя поэтому неудовлетворительный ответ на этот вопрос рассматривать как убедительную причину для отрицания простой везикулярной теории.

3. Что является основой фракционирования квантов? В принципе этот вопрос не должен вызывать трудности, так как из везикулярной гипотезы резонно предположить, что только небольшая доля везикул, непосредственно примыкающая к мембране нерва, мгновенно доступна для освобождения. Практически Хаббард и Кванбунбумпен (Hubbard, Kwanbunbumpen, 1968) установили, что в том месте, где мембрана образует синаптическую щель, имеется концентрация везикул. Однако эти авторы сами не принимают в расчет возможность того, что эти везикулы представляют собой непосредственно используемую фракцию, и их результаты не согласуются с простой везикулярной гипотезой. Обсуждение значения их электронномикроскопических доказательств, а также доказательств Ландау и Кванбунбумпен (Landau, Kwanbunbumpen, 1962), требует дальнейших экскурсов в физиологию облегчения и депрессии. Следует коротко рассмотреть влияние гиперполяризующих и деполяризующих токов, а также увеличения внеклеточного  $K^+$  на количество квантов АХ, непосредственно доступных для освобождения. Допустим, что мы хотим исследовать эффект какого-либо воздействия на величину запаса медиатора и освобождаемую фракцию. Если воздействие увеличивает выход медиатора на одиночное раздражение, то это может быть отнесено к увеличению  $F$  или  $S$ . Если увеличение выхода обусловлено увеличением  $F$ , то, как это видно из уравнения, степень подавления реакции на второе раздражение также будет увеличена. Формально предположим, что  $R$ ,  $F$  и  $S$  относятся к освобождаемому количеству, освобождаемой фракции и запасу после обработки, а  $R^*$ ,  $F^*$ ,  $S^*$  — к тем же величинам до нее. Тогда

$$\frac{F^*}{F} = \frac{1 - R_2/R_1^*}{1 - R_2/R_1}; \quad \frac{S^*}{S} = \frac{R_1^*}{R_1} \cdot \frac{F^*}{F}.$$

Это рассуждение было применено к анализу эффектов гиперполяризации и деполяризации (Hubbard, Willis, 1962, 1968) и к анализу эффектов увеличения внеклеточного  $K^+$  (Parsons et al., 1965). В каждом случае результаты показывали уменьшение запаса медиатора при деполяризации и увеличение его (очень большое, иногда более чем 20-кратное) при гиперполяризации.

Электронномикроскопические доказательства, во всяком случае с первого взгляда, кажутся совершенно противоречащими простой везикулярной гипотезе. Деполяризация вызывает резкое увеличение популяции везикул, а другие воздействия — ее уменьшение (Landau, Kwanbunbumpen, 1962; Hubbard, Kwanbunbumpen, 1968). Увеличение  $K^+$  является особенно интересным, так как при нем было продемонстрировано значительное уменьшение стратегически размещенных везикул (Hubbard, Kwanbunbumpen, 1968). Соответствующие данные суммированы в табл. 3.

Авторы указывают, что их результаты вызывают трудности в отношении идентификации « $n$ » с любой из обнаруживаемых везикулярных фракций; однако на том основании, что увеличение  $K^+$  вызывает увеличение частоты МПКП, они предполагают, что параллельное уменьшение числа везикул подтверждает идентификацию везикул с квантами.

Этот вывод не является, по-видимому, веским, особенно с тех пор, как было показано, что деполяризующие токи, которые также вызывают увеличение частоты МПКП, ведут к увеличению концентрации молекул.

Недавно были опубликованы две новые серии экспериментов. В первой из них Ионес и Кванбунбумпен (Jones, Kwanbunbumpen, 1970) наблюдали влияние гемихолина на диафрагму крысы. Лучший путь просле-



Таблица 3

Влияние гиперполяризующих и деполяризующих токов и увеличения наружной концентрации  $K^+$  на освобождаемую фракцию, запас непосредственно готовых к освобождению квантов ( $n$ ), количество везикул и частоту МПКП

Исследуемые влияния	Освобождаемая фракция	$n$	Количество везикул	Частота МПКП
Гиперполяризация . . . . .	↑↑	↑↑	↓	—
Деполяризация . . . . .	↓	↓	↑↑	↑
Высокая концентрация $[K^+]_0$ . . .	↑	↑	↓	↑

Примечание. Стрелкой вверх обозначено увеличение, а вниз — уменьшение соответствующей величины. Двойные стрелки указывают на значительное увеличение.

Таблица 4

Влияние гемихолина НС-3 и раздражения на количество везикул, находящихся в полосе шириной 1800 Å возле синаптической мембраны, количество квантов, приходящихся на один ПКП, объем везикулы и минимальную амплитуду ПКП (относительные величины)

Условия исследования	Количество везикул	Количество квантов на ПКП	Объем везикул	Минимальная амплитуда ПКП
Контроль . . . . .	1.0	1.0	1.0	1.0
Через 2 мин. после 60-минутного раздражения с частотой 11 имп./сек.	1.06	0.55	0.81	0.75
Через 4 мин. . . . .	1.23	0.65	0.88	0.85
Инкубация в НС-3 (без раздражения) . . . . .	0.89	1.0	0.94	—
Инкубация в НС-3 + раздражение . . . . .	0.69	1.0	0.57	0.2

дить их результаты — это рассмотреть их заключение (табл. 4). Подсчет везикул производился в круговой зоне нервного окончания в пределах 1800 Å от мембраны и был основан на идее, что только пузырьки, очень близкие к мембране, должны вовлекаться в освобождение медиатора. Интересно отметить, что объем везикул, по-видимому, изменяется в том самом направлении, что и амплитуда МПКП, и таким же образом, вероятно, как количество АХ в кванте. С другой стороны, нет простой интерпретации того факта, что число освобождаемых квантов уменьшается, в то время как популяция везикул, по-видимому, увеличивается. Вторая серия опытов была проведена Лонгевенкер с соавторами (Longenecker et al., 1970), которые исследовали действие яда паука кара-курта («черная вдова»). Этот яд вызывает, как теперь известно, временное чрезвычайное увеличение частоты МПКП, за которым следует медленное ее уменьшение. В целом из нервного окончания освобождается приблизительно 400 000 квантов передатчика. В то же время нервно-мышечная передача блокируется и электронная микрофотография обнаруживает нервные окончания, очищенные от пузырьков. Это, по-видимому, наиболее убедительное доказательство связи пузырьков с синаптической передачей. Однако нужно отметить, что блок нервно-мышечной передачи может быть обусловлен влиянием на ПД нервных окончаний, которые, вероятно, подавляются в то же время, когда развивается нервно-мышечный блок, а не исчезновением везикул, — так что это доказательство связи везикул и передачи также не окончательное.



Трудно полностью оценить современное состояние простой пузырьковой гипотезы, еще более трудно оценить возможные ее модификации (Elmqvist, Quastel, 1965a).

Подводя итог изложенным данным, приходится с сожалением отметить, что их результаты нейтральны по отношению к везикулярной гипотезе. Однако, хотя внимание и было привлечено к тому факту, что квантование АХ может быть объяснено другим образом, а не только везикулярной гипотезой, последняя тем не менее обеспечивает наиболее простое объяснение существования квантов, особенно если учитывать постоянство количества АХ в кванте при различных экспериментальных условиях. Кроме того, неплохо бы еще раз подчеркнуть, что разногласия между оценками количества доступных квантов и подсчетами везикул могут быть обусловлены неправильными допущениями, лежащими в основе этих подсчетов.

По существу везикулярная гипотеза настолько привлекательна (Katz, Miledi, 1965b), что отсутствие количественных доказательств может рассматриваться как некоторый кредит для тех, кто в будущем обеспечит более убедительные ее доказательства.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Катц Б. (Katz B., 1966). Нерв, мышца и синапс. М., 1968.  
Birks R., Huxley H., Katz B. — J. Physiol., London, 1960, 150, 134.  
Burke W., Ginsborg B. — J. Physiol., London, 1956a, 132, 586.  
Burke W., Ginsborg B. — J. Physiol., London, 1956b, 132, 599.  
Dale H. H., Feldberg W., Vogt M. — J. Physiol., London, 1936, 86, 353.  
Del Castillo J., Katz B. — J. Physiol., London, 1954, 124, 560.  
Del Castillo J., Katz B. — J. Physiol., London, 1955, 128, 157.  
Elmqvist D., Quastel D. — J. Physiol., London, 1965a, 177, 463.  
Elmqvist D., Quastel D. — J. Physiol., London, 1965b, 178, 505.  
Fatt P., Katz B. — J. Physiol., London, 1951, 115, 320.  
Fatt P., Katz B. — Proc. Roy. Soc. B., 1952a, 140, 183.  
Fatt P., Katz B. — J. Physiol., London, 1952b, 117, 109.  
Gage W., Armstrong M. — Nature, 1968, 218, 363.  
Howell J., Jenden D. — Fed. Proc., 1967, 26, 553.  
Hubbard J., Kwanbunbumpen S. — J. Physiol., London, 1968, 194, 407.  
Hubbard J., Willis W. — J. Physiol., London, 1962, 163, 115.  
Hubbard J., Willis W. — J. Physiol., London, 1968, 194, 381.  
Israel M., Gautzon J., Lesbats B. — C. R. Acad. Sci., Paris, 1966, 266, 273.  
Jenkinson D., Nicholls J. — J. Physiol., London, 1961, 159, 111.  
Jones S., Kwanbunbumpen S. — J. Physiol., London, 1970, 207, 31.  
Katz B., Miledi R. — J. Physiol., London, 1964a, 171, 10.  
Katz B., Miledi R. — In: Studies in physiology, ed. D. Curtis, Berlin, 1964b.  
Katz B., Miledi R. — Proc. Roy. Soc. B., 1965a, 161, 453.  
Katz B., Miledi R. — Proc. Roy. Soc. B., 1965b, 161, 483.  
Katz B., Miledi R. — Proc. Roy. Soc. B., 1965c, 161, 496.  
Katz B., Miledi R. — J. Physiol., London, 1967a, 189, 535.  
Katz B., Miledi R. — Proc. Roy. Soc. B., 1967b, 167, 302.  
Katz B., Miledi R. — J. Physiol., London, 1968, 199, 729.  
Kordas M. — J. Physiol., London, 1969, 204, 502.  
Landau E., Kwanbunbumpen S. — Nature, 1962, 221, 271.  
Lilley A. — J. Physiol., London, 1956, 134, 427.  
Longenecker H., Hurlbut W., Mauro A., Clark A. — Nature, 1970, 225, 701.  
Maeno T. — J. Physiol., London, 1966, 183, 592.  
Nastuk W. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 81, 317.  
Parsons R., Hofmann W., Feigen G. — Nature, 1965, 208, 590.  
Steinbach A. — Nature, 1967, 216, 1331.  
Takeuchi A., Takeuchi N. — Nature, 1958, 181, 79.  
Takeuchi A., Takeuchi N. — J. Neurophysiol., 1959, 22, 398.  
Takeuchi A., Takeuchi N. — J. Neurophysiol., 1960a, 23, 4, 397.  
Takeuchi A., Takeuchi N. — J. Physiol., London, 1960b, 154, 52.  
Thesleff S. — Physiol. Rev., 1960, 40, 739.  
Whittaker V. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, 137, 982.



## НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ПЕРЕДАЧА В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ

Р. С. Орлов

Институт экологии растений и животных  
Уральского филиала АН СССР, Свердловск

В настоящее время общепринято, что иннервация гладкой мышцы представлена сплетениями немиелинизированных нервных волокон, распределенных среди пластов мышечных волокон. Природа взаимоотношений между тончайшими разветвлениями этих сплетений и мышечными клетками на сегодняшний день выяснена достаточно полно. Пучки, состоящие из двух—восьми нервных волокон, лежат между мышечными клетками. Внутри пучков нервные волокна чаще всего покрыты шванновской оболочкой, но иногда встречаются волокна, лишенные ее. В области контакта с мышечными клетками многие нервные волокна покрыты шванновской оболочкой только с одной стороны, а в части, примыкающей к мышечным клеткам, они оголены и в них содержатся пузырьки (диаметром от 200 до 300 Å) и митохондрии. В редких случаях тонкие нервные отростки, лишенные шванновской оболочки и богатые везикулами и митохондриями, располагаются как бы в специальных выемках клеточной мембраны мышечных клеток. Пространство между мышечной плазматической мембраной и мембраной нервного волокна в этих участках составляет около 200—300 Å и, следовательно, вполне сопоставимо с синаптической щелью других синапсов. Отметим, что в данный момент мы не имеем доказательств какой-либо специализации постсинаптической мембраны гладкомышечных клеток, которая характерна для нервно-мышечного соединения в скелетных мышцах. Как правило, поверхность гладкомышечных клеток состоит из достаточно однородных выростов и выпячиваний.

Одной из характерных особенностей изученных синапсов является «упаковка» передатчика в «кванты» и их спонтанное высвобождение из нервных окончаний. Выход медиатора вызывает появление в постсинаптической мембране спонтанных «миниатюрных» потенциалов. По-видимому, они возникают при условии, когда в течение короткого времени создается достаточно высокая локальная концентрация медиатора в непосредственной близости от постсинаптического рецептора, т. е. если пространство между аксоном и постсинаптической мембраной невелико. Естественно, что увеличение объема межклеточных пространств, внутри которых секретируется порция медиатора, будет уменьшать концентрацию передатчика, поступающего к постсинаптической мембране.

В настоящее время наиболее полно исследовано несколько гладкомышечных образований — выносящий проток морской свинки, крысы и мыши, ретрактор полового члена собаки, — имеющих адренергическую иннервацию, в клетках которых были зарегистрированы спонтанные миниатюрные потенциалы. На рис. 1 можно видеть пример этих потенциалов в клетках выносящего протока морской свинки, крысы, мыши. Миниатюрные потенциалы в клетках исследованных тканей варьируют



по амплитуде в достаточно широких пределах: от уровня, едва отличимого от шума усилительных устройств, до очень больших величин по рядка 22 мв.

Простое сопоставление приводимых кривых показывает, что, несмотря на большую вариабельность миниатюрных потенциалов, частота появления миниатюрных потенциалов, имеющих амплитуду больше 2 мв, значительно выше в клетках выносящего протока мыши и крысы, чем у морской свинки. За счет чего возникает это различие? Едва ли только за счет различия в качестве высвобождающегося медиатора. Электронно-микроскопическое исследование этих объектов показывает, что у крысы и мыши имеется больше нервно-мышечных контактов с более узкой синаптической щелью (порядка  $200 \text{ \AA}$ ), чем у морской свинки. Следовательно, можно думать, что большая величина миниатюрных потенциалов, регистрируемых в клетках выносящего протока крысы и мыши, объясняется прежде всего близостью выделения порций медиатора к рецепторам постсинаптической мембраны.

Напротив, в артериях минимальная ширина синаптической щели составляет  $0.05 \text{ мкм}$  (Norberg, Hamberger, 1965), а большинство клеток имеет контакт с аксоном порядка  $0.2-1 \text{ мкм}$ . Следовательно, в артериальных нервно-мышечных синапсах в сравнении с нервно-мышечными синапсами клеток выносящего протока для процесса передачи имеются серьезные ограничения, накладываемые увеличением размеров синаптических пространств. Естественно, что активация гладкомышечных клеток, лежащих в глубоких слоях медиального слоя мышечной оболочки сосудов, будет осуществляться двумя способами: путем прямого действия медиатора, диффундирующего от медио-адвентициального соединения, и — что более вероятно — посредством межклеточного проведения возбуждения, генерируемого в адвентициальном слое мышечных клеток. Неодинаковая плотность иннервации различных органов привела Бернстока (Burnstock, 1968) к постулированию гипотезы о выделении в гладких мышцах трех групп клеток: «активных», «пассивных» и «вторично пассивных».

В первую группу могут быть отнесены мышца зрачка кошки, выносящий проток мыши и крысы, круговой мышечный слой толстого кишечника черепахи, которые имеют индивидуальную иннервацию каждой отдельной клетки с одним или несколькими тесными нервно-мышечными соединениями (расстояние между аксоном и мышечной клеткой около  $200 \text{ \AA}$ ). Эти мышцы предназначены для синхронных быстрых сокращений и обладают чрезвычайно слабо выраженным электротоническим взаимодействием между клетками.

Во вторую группу входят мышца выносящего протока морской свинки, мигательная перепонка кошки и мышца зрачка, мышца мочевого пузыря, ретрактор полового члена собаки и семенные пузырьки. В этих мышцах имеются пучки гладкомышечных клеток, где между клетками отмечаются участки с низким сопротивлением. Примерно от 20 до 50% клеток имеют

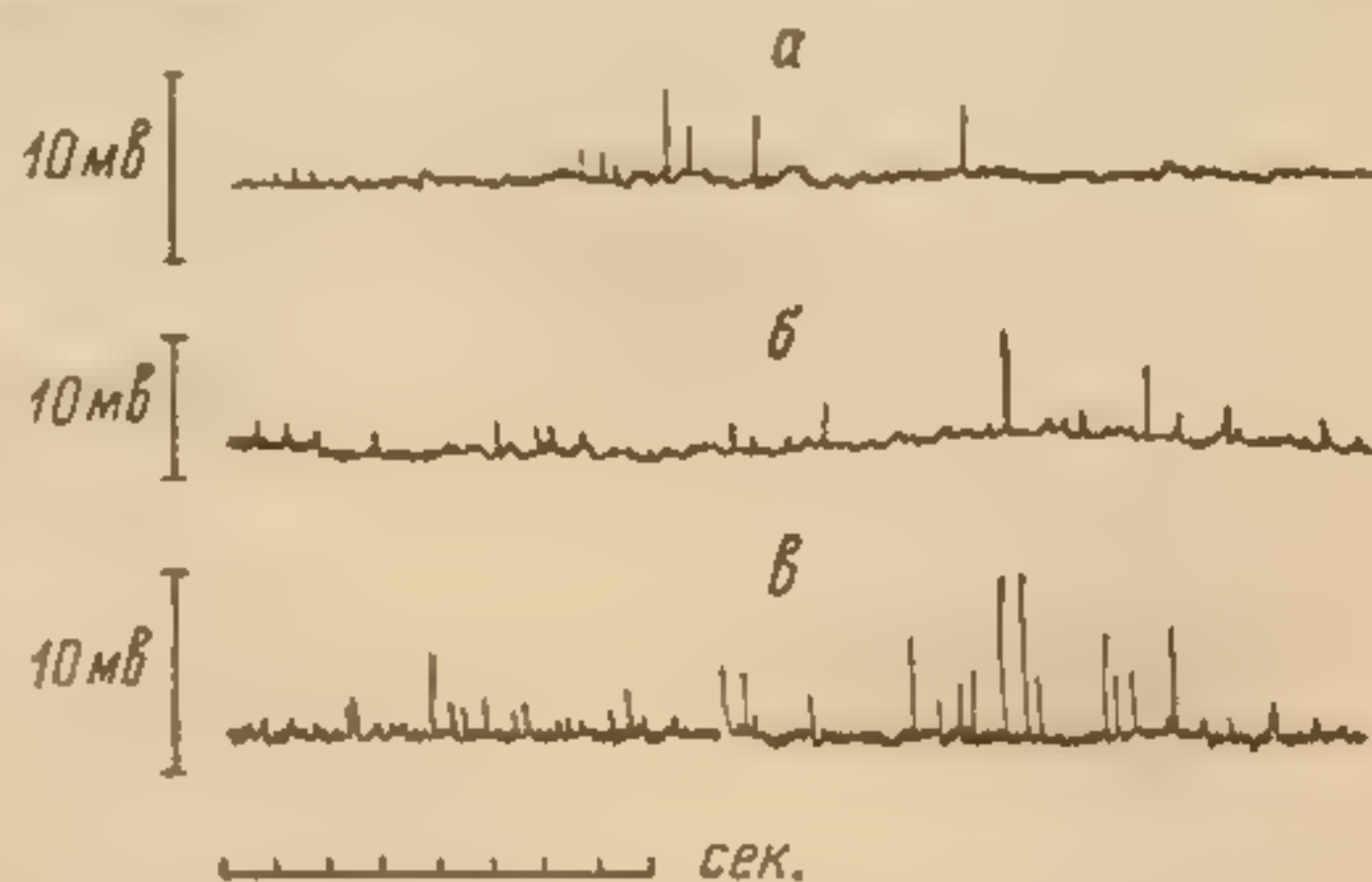


Рис. 1. Миниатюрные потенциалы в клетках выносящего протока морской свинки (а), крысы (б) и мыши (в) (Burnstock, Holman, 1966).



один или несколько тесных контактов с аксонами (200 Å). Они были обозначены как «активные» клетки.

Третья группа включает матку, мочеточник, продольный слой желудочно-кишечного канала и большинство сосудистых мышц. Эти мышцы представляют собой системы, где клетки собраны в пучки с высокоразвитым электротоническим проведением. В этих структурах очень мало «активных» клеток, стимулируемых непосредственно медиатором, выделяющимся на коротком диффузном расстоянии. «Пассивные» клетки, лежащие вплотную к активным клеткам, активируются постсинаптическими потенциалами, проводимыми электротонически. Клетки, расположенные на большом расстоянии от активных клеток, активируются в основном распространяющимися потенциалами действия от «активных» и «пассивных» клеток. Нельзя исключить возможность стимуляции «пассивных» и «вторично пассивных клеток» медиатором, выделяющимся из варикоз аксонов по их ходу. Как правило, эти мышцы обладают спонтанной активностью и предназначены для сложных, медленно нарастающих местных изменений напряжения. Кроме различий в геометрии синаптических щелей, большая величина некоторых миниатюрных потенциалов может быть объяснена тем, что порции адренергического передатчика, высвобождаемые из нервных окончаний, могут иметь различные размеры.

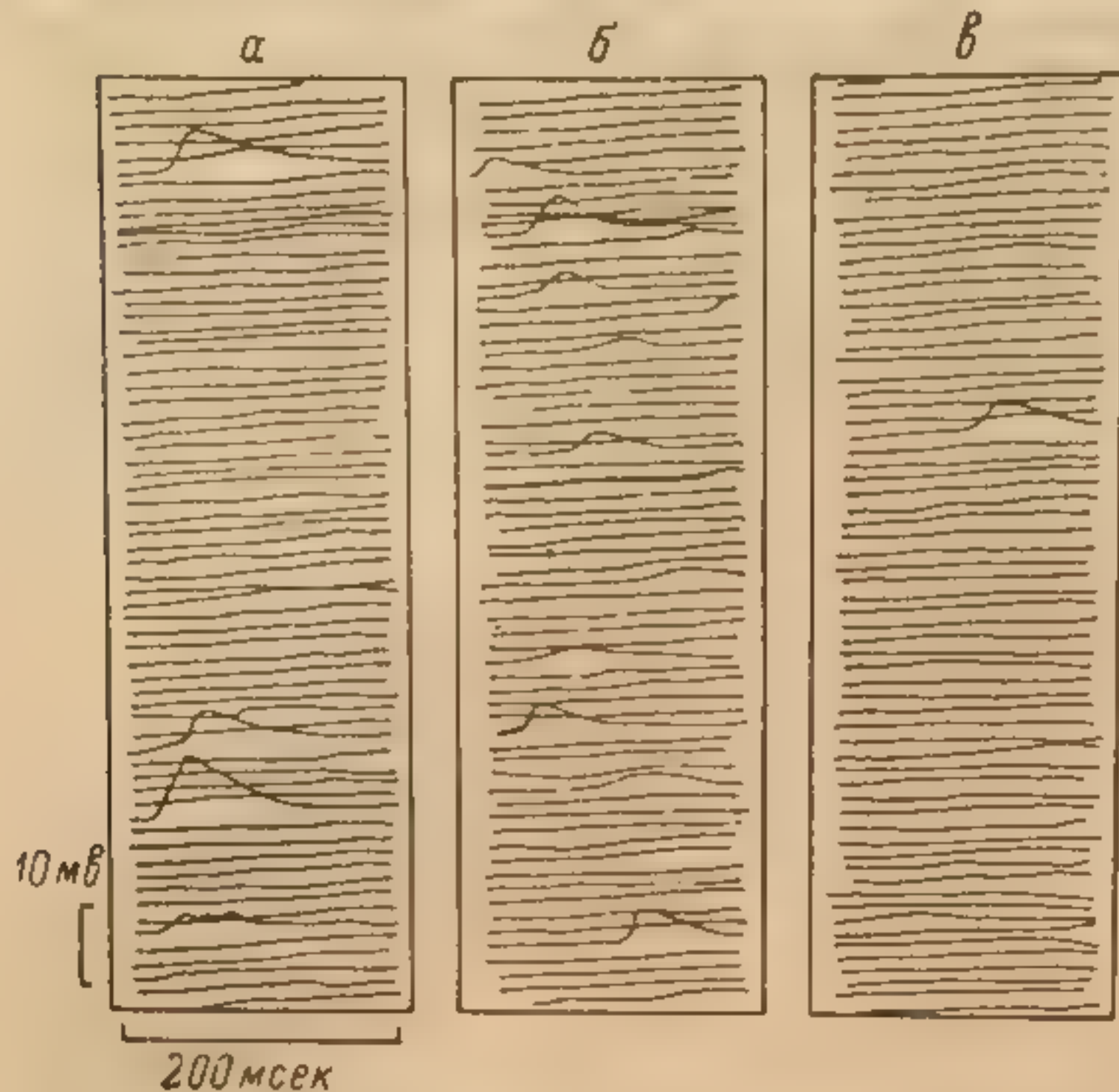


Рис. 2. Влияние повышенного содержания кальция на миниатюрные потенциалы в клетках выносящего протока морской свинки (Kuriyama, 1964).

а — контроль, 2.5 ммоль Са; б — после 5-минутной экспозиции в растворе с 12.5 ммоль Са; в — после 10-минутной экспозиции.

Эти обстоятельства в конечном счете приводят к тому, что концентрация медиатора, достигающего постсинаптической мембраны, может также варьировать. Понятно, что указанные факторы особенно сказываются на «миниатюрных» потенциалах небольшой величины, что затрудняет их отведение.

Наконец, следует сразу же заметить, что небольшие по амплитуде «миниатюрные» потенциалы могут представлять собой не что иное, как электрическую активность, распространяющуюся через систему функционального синцития от соседних клеток (например, упомянутые выше вторично пассивные клетки).

Частота появления миниатюрных потенциалов зависит от исходного функционального состояния препарата. Если изолированный препарат выносящего протока морской свинки стимулируется редкой частотой, то частота миниатюрных потенциалов ниже, чем в тех случаях, когда препарат стимулировался регулярно в течение 2–3 минут. Таким образом, наблюдается определенное сходство с миевральным соединением скелетной мышцы, где квантовый выход ацетилхолина зависит от исходного состояния препарата.

Повышение частоты миниатюрных потенциалов наблюдается в гладкой мышце и под влиянием увеличения содержания кальция в омывающем



растворе. Однако действие ионов кальция по сравнению с его эффектом на скелетную мышцу более сложно.

На рис. 2, где показано влияние повышенной концентрации кальция (12 ммоль), можно видеть, что после 5 минут пребывания в таком растворе частота разрядов миниатюрных потенциалов возрастает, но после 10-минутной экспозиции она уменьшается. Эти факты заставляют предполагать, что в механизме высвобождения адренергического медиатора ионы кальция влияют не только на нервные окончания и на постсинаптическую мембрану гладкомышечных клеток.

Понимание процессов, связанных с возникновением «миниатюрных потенциалов», осложнено тем, что нет возможности рассчитать с достаточной степенью точности то минимальное расстояние от нервной терминали до мышечной клетки, на котором высвобождающийся медиатор еще был бы способен вызывать регистрируемый миниатюрный потенциал. Кроме того, не известны такие параметры, как размеры порций высвобождающегося адренергического медиатора, время действия норадреналина на постсинаптическую мембрану, скорость его инактивации и барьеры для диффузии медиатора между клетками.

В общем виде картина синаптических процессов в клетках гладких мышц с определенными вариациями для различных органов и видов животных выглядит следующим образом. Стимуляция моторного возбуждающего нерва вызывает в гладкомышечных клетках медленную волну деполяризации — возбуждающий постсинаптический потенциал. Его временные и амплитудные характеристики варьируют в различных органах; обычно, как правило, одиночный постсинаптический потенциал не способен вызвать появление распространяющегося потенциала действия. Генерация потенциала действия происходит в результате процесса облегчения или суммации отдельных постсинаптических возбуждающих потенциалов. Вариабельность амплитуды постсинаптических возбуждающих потенциалов, например, от 2 до 15 мв в клетках выносящего протока и до 5 мв в клетках артериальных сосудов (Speden, 1967; Bell, 1969) может быть объяснена причинами, о которых мы упоминали как о факторах, влияющих на амплитуду «миниатюрных» потенциалов. Ниже приведены примеры возбуждающего синаптического действия в симпатических нервах выносящего протока и *m. retractor penis*. Клетки выносящего протока морской свинки, иннервируемого подчревным нервом, не имеют спонтанной активности и удобны для использования микроэлектродной техники. В ответ на пороговую стимуляцию подчревного нерва в клетках выносящего протока регистрируются постсинаптические возбуждающие потенциалы, длительность которых значительно больше, чем у миниатюрных потенциалов, а форма напоминает форму потенциалов концевой пластинки скелетной мышцы. С увеличением силы или частоты стимуляции подчревного нерва градуально возрастает амплитуда постсинаптических потенциалов. На рис. 3 показан эффект увеличения силы и частоты стимуляции. Необходимо раздражать подчревный нерв низкой частотой (менее чем 1 гц), что позволяет избежать возникновения потенциалов действия и сокращений, т. е. создать условия для исследования самих постсинаптических потенциалов.

Амплитуда постсинаптических возбуждающих потенциалов, которая достаточна для генерации потенциалов действия, варьирует в различных гладких мышцах. В мышцах без спонтанной активности величина критической деполяризации составляет 25—35 мв, в мышцах спонтанно активных амплитуда возбуждающего постсинаптического потенциала зависит от флюктуаций мембранного потенциала и может колебаться от 15 до 22 мв. Феномен облегчения в клетках выносящего протока наблюдается уже при переходах от низких частот к более высоким. Например, при пере-



[illegible]

Рис. 4. Постепенное действие потенциалов

А — потенциал при  
протока иногда можно вызвать  
ливочным раздражением сти  
Тормозящие эффект сти  
и изучены (Килеспаз (Сп  
трону. Стимуляция сим  
кролика. Техника для реги  
длительного перерыва, частот  
начала действия, так и мод  
пачных тормозных потен  
тормозные электрические  
стали нарушения проведения  
длительная сокращений в ст

60



никновения критической деполяризации необходимо пять-шесть синаптических потенциалов, а в условиях целого организма при той же частоте бывает достаточно двух-трех. Можно думать, что мембрана гладкомышечных клеток выносящего протока при сохраненном кровообращении более возбуждима, чем в изолированном препарате. Об этом же свидетельствует и тот факт, что при интактном кровообращении в клетках выносящего

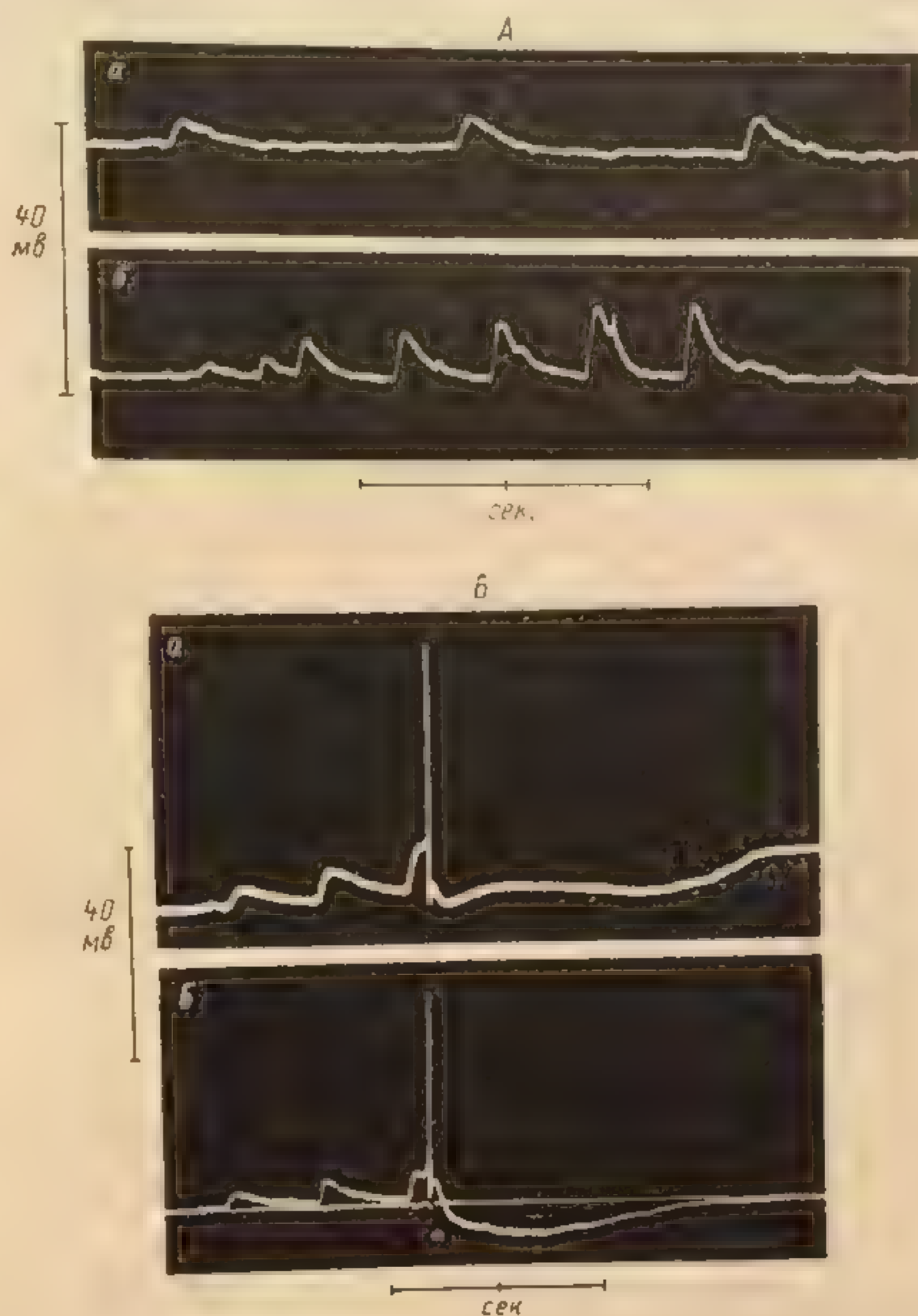


Рис. 4. Постсинаптические потенциалы, их облегчение и потенциалы действия во время стимуляции подчревного нерва (Беннет, Орлов, 1968).

А — постсинаптические потенциалы (а) и облегчение (б);  
Б — примеры их суммации.

протока иногда можно вызвать распространяющийся потенциал действия одиночным раздражением подчревного нерва.

Тормозящие эффекты стимуляции адренергических нервов были впервые изучены Жилеспаем (Gillespie, 1962), который использовал микроэлектродную технику для регистрации активности клеток ободочной кишки кролика. Стимуляция симпатического нерва (периваскулярные ветви подчревного нерва) частотой около 10 имп./сек. подавляла как потенциалы действия, так и медленные волны без появления гиперполяризационных тормозных потенциалов. Было высказано предположение, что торможение электрической и механической активности является следствием нарушения проведения от клетки к клетке и это приводит к десинхронизации сокращений в отдельных клетках. Как было показано, сти-



муляция двух периваскулярных симпатических нервов вызывает неодинаковые ответы в различных клетках дистального отрезка ободочной кишки морской свинки (Bennett et al., 1966). Было описано влияние периваскулярной нервной стимуляции на два вида спонтанной активности. Спонтанная активность, обозначаемая как «пейсмекерноподобная» активность, состояла из потенциалов действия, которым предшествовала медленная деполяризация. Второй вид активности был назван «навязанной активностью» и состоял из потенциалов действия с медленной реполяризационной фазой, которая длилась почти до следующего потенциала. Стимуляция периваскулярных нервов одиночными стимулами не изменяла мембранного потенциала и параметров потенциалов действия. Ритмическая стимуляция с частотой свыше 5 имп./сек. гиперполяризовала мембрану и уменьшала скорость нарастания потенциалов действия. Эффект гиперполяризации был неодинаков в клетках с «пейсмекерноподобной» и «навязанной» активностью. В клетках с «пейсмекерноподобной» активностью стимуляция периваскулярных нервов вызывала гиперполяризацию клеточной мембраны, которая зависела от частоты стимуляции. Наблюдалось уменьшение времени между началом стимуляции и началом гиперполяризации, в зависимости от частоты стимуляции. Скорость гиперполяризации мембраны возрастала с увеличением частоты стимуляции. Потенциалы действия во время гиперполяризации имели в общем большую скорость падения и большую амплитуду, чем потенциалы действия до стимуляции. Момент возникновения и латентный период гиперполяризации в клетках, обладающих спонтанной активностью «навязанного» типа, было трудно измерить, поскольку отрицательный следовой потенциал продолжался непрерывно до начала следующей гиперполяризации. Иными словами, было очень трудно отличить конец реполяризации от начала гиперполяризации.

Влияние гиперполяризации, вызываемой раздражением периваскулярных нервов, на клетки, не обладающие пейсмекерноподобной активностью, зависело от ее первоначальной величины. Небольшая гиперполяризация мембраны не приводила к полному блоку потенциалов действия. Увеличение частоты стимуляции вело к росту амплитуды гиперполяризации и блокаде потенциалов действия. На фоне действия адреноблокирующих веществ гиперполяризация, вызываемая стимуляцией периваскулярных нервов, не развивалась.

Более сложным представляется вопрос о существовании неадренергической тормозной иннервации. В экспериментах различных авторов, проведенных на одном и том же объекте — гладких мышцах толстого кишечника кролика, имеются существенные расхождения по этому вопросу. Так, Жилеспай (Gillespie, 1968) не обнаружил тормозных постсинаптических потенциалов и пришел к заключению, что в данном участке кишечника отсутствует тормозная неадренергическая иннервация. Однако в фармакологических (Bucknell, 1965; Bianchi et al., 1968) и физиологических экспериментах (Furness, 1969) были представлены доказательства существования тормозящей неадренергической иннервации. В клетках продольного и циркулярного слоев толстого кишечника кролика и морской свинки регистрировались тормозные постсинаптические потенциалы. Временные и амплитудные характеристики этих потенциалов составляли: латентный период 45—150 мсек., общее время 800—1300 мсек., амплитуда от 5 до 25 мв. Тормозные постсинаптические потенциалы, регистрируемые в клетках толстого кишечника в ответ на стимуляцию внутристеночных нервных элементов, по своим параметрам и происхождению близки к тормозным потенциалам ободочной кишки морской свинки. Они устойчивы к адреноблокаторам и уже при низкой частоте стимуляции (около 2 имп./сек.) блокируют возбуждающие синаптические потенциалы и потенциалы

действия. В результате  
в ретикулярных структурах  
или в парасимпатическом  
отделе ГИД и в результате  
понижения тонуса кишечной  
мускулатуры достигают ободочной  
толстой кишки структуры  
контроль активности  
на постсинаптических  
синаптическую стимуляцию  
Тормозные потенциалы  
стимуляцией внутристеночных  
элементов, возникают на  
мускулы и обнаруживают от  
тормозного облегчения при увеличении  
стимуляции. На рис. 5 по  
облегчения тормозных  
синаптических потенциалов и ответ  
частоту стимуляции в  
нервных волокон ободочной  
морской свинки. Тормозные  
потенциалы в ответ на стимуляцию  
рикулярных адренергических  
эффективно подавляют эле  
механическую активность  
ритмической стимуляции  
что при одиночных разд  
центрация тормозного м  
стигающего мышечных к  
статочна для воспроиз  
потенциала. Ведь концент  
ток, как уже указывалось,  
евого из нервных окончан  
окончаний, подходящих к  
скачаний до мышечных  
Любая комбинация этих ф  
конечного эффекта стиму  
В заключение необходи  
налов от вегетативных не  
напоминает процесс перед  
1. Имеются миниатюрн  
2. При стимуляции ве  
ние возбуждающие потен  
мышцы.  
Передача тормозящих в  
руемых в тормозных сина  
1. Стимуляция тормозн  
ческие потенциалы, способ  
2. Тормозные постсина  
спонтанные и вызванные в  
ния, вызывая тем самым  
3. В области желудочн  
и неадренергическим (на у  
Гиди.



действия. В работе Фернесса (Furness, 1969) было показано, что неадренергические нейроны в ободочной кишке не имеют прямой связи с тазовой или периартериальной внешней иннервацией кишечника. Если учесть данные Рида и Бернстока (Read, Burnstock, 1969) о том, что неадренергические тормозящие волокна, идущие в составе блуждающего нерва, не достигают ободочной кишки, то можно думать, что неадренергические тормозящие структуры осуществляют рефлекторный внутристеночный контроль активности ободочной кишки. Сопоставление свойств тормозных постсинаптических потенциалов, возникающих в ответ на адренергическую стимуляцию периартериальных нервов и стимуляцию внутристеночных неадренергических нервов, обнаруживает некоторые различия.

Тормозные потенциалы, вызываемые стимуляцией внутристеночных нервных элементов, возникают на одиночные стимулы и обнаруживают отчетливую картину облегчения при увеличении частоты стимуляции. На рис. 5 показан процесс облегчения тормозных постсинаптических потенциалов и ответ на различную частоту стимуляции внутристеночных нервных волокон ободочной кишки морской свинки. Тормозные потенциалы в ответ на стимуляцию периартериальных адренергических нервов эффективно подавляют электрическую и механическую активность только при ритмической стимуляции. Возможно, что при одиночных раздражениях концентрация тормозного медиатора, достигающего мышечных клеток, недостаточна для воспроизведения отчетливых изменений мембранного потенциала. Ведь концентрация медиатора на мембране мышечных клеток, как уже указывалось, зависит от количества медиатора, высвобождаемого из нервных окончаний или варикоз аксонов, количества нервных окончаний, подходящих к мышечной клетке, дистанций от этих нервных окончаний до мышечных клеток и скорости инактивации медиатора. Любая комбинация этих факторов может быть ответственна за изменение конечного эффекта стимуляции.

В заключение необходимо отметить, что передача возбуждающих сигналов от вегетативных нервов к гладкомышечным клеткам во многом напоминает процесс передачи в других нервно-мышечных соединениях.

1. Имеются миниатюрные возбуждающие потенциалы, возникающие постсинаптически при стимуляции вегетативных нервов, способные к процессу облегчения и суммации.

Передача тормозящих влияний также сходна с процессами, регистрируемыми в тормозных синапсах других тканей.

1. Стимуляция тормозных нервов вызывает тормозные постсинаптические потенциалы, способные к облегчению и суммации.
2. Тормозные постсинаптические потенциалы способны подавлять спонтанные и вызванные возбуждающие потенциалы и потенциалы действия, вызывая тем самым расслабление мышц.
3. В области желудочно-кишечного тракта торможение может осуществляться адренергическим (на уровне периваскулярной иннервации) и неадренергическим (на уровне внутристеночной иннервации) медиаторами.

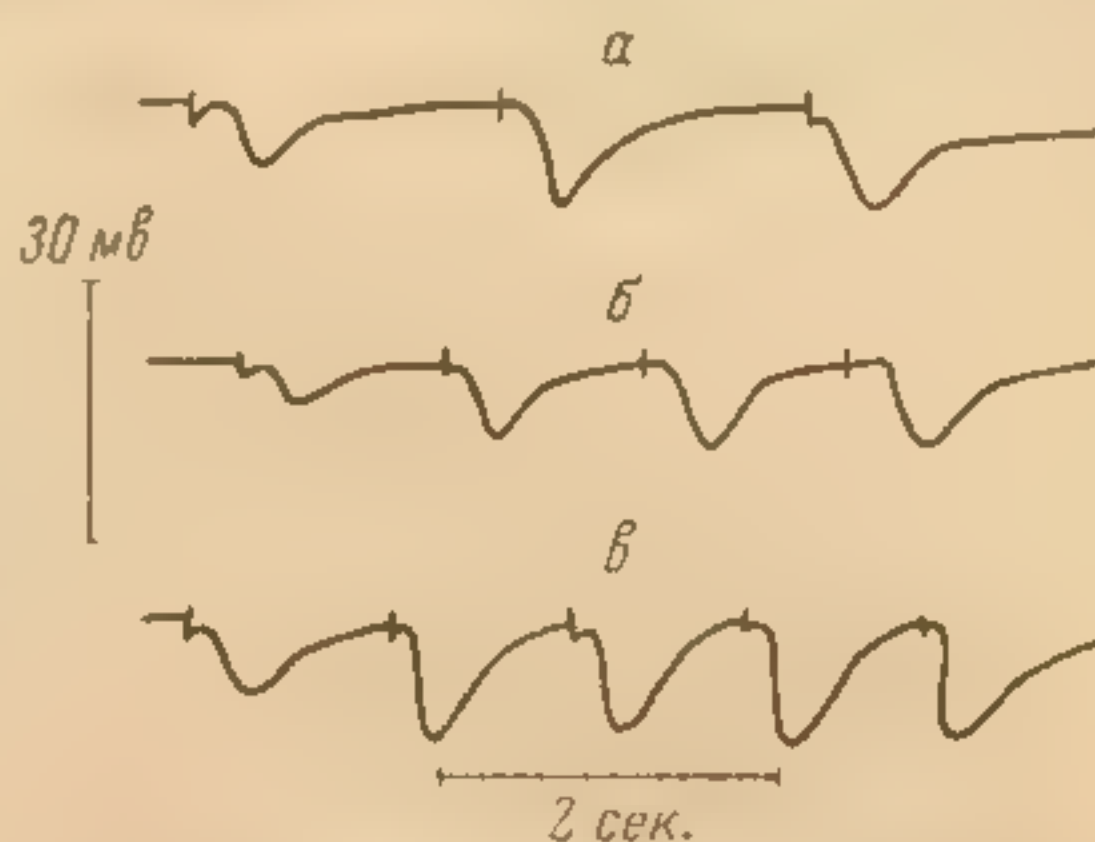


Рис. 5. Облегчение тормозных постсинаптических потенциалов при различной частоте стимуляции внутристеночных нервов ободочной кишки морской свинки (Furness, 1969).

Частота стимуляции: а — 1, б — 2, в — 3 имп./сек.



В отличие от других нервно-мышечных соединений, медиатор в гладкомышечных синапсах может высвободиться не только в дискретных нервных окончаниях, но и по ходу аксонов, главным образом из варикозных их расширений. Структура иннервации большинства гладких мышц обеспечивает постепенное включение в активность различных групп мышечных клеток и создание градуально нарастающих изменений мышечного напряжения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Беннет М., Орлов Р. С. — Физиол. журн. СССР, 1968, 54, 1434.  
Bell C. — J. Physiol., London, 1969, 205, 695.  
Bennett M., Burnstock G., Holman M. — J. Physiol., London, 1966, 185, 132.  
Bianchi C., Beany L., Frigo G., Crema A. — Europ. J. Pharm., 1968, 4, 51.  
Bucknell A. — J. Physiol., London, 1965, 177, 58.  
Burnstock G. — Proceed, IUPS, XXIV International Congress, Washington, 1968, VI, 7.  
Burnstock G., Holman M. — Pharmacol. Rev., 1966, 18, 481.  
Furness J. — J. Physiol., London, 1969, 205, 549.  
Gillespie J. — J. Physiol., London, 1962, 162, 54.  
Gillespie J. — Handbook of Physiology, Washington, 1968, 2093.  
Kuriyama H. — J. Physiol., London, 1963, 169, 213.  
Kuriyama H. — J. Physiol., London, 1964, 175, 211.  
Norberg K., Hamberger B. — Acta physiol. Scand., 1965, 63, suppl. 65.  
Read J., Burnstock G. — Histochemie, 1969, 17, 263.  
Speden R. — Nature, London, 1967, 216, 289.

СИМПАТИК  
В ВЕГЕТАТИВНОЙ

... вегетативные вегетативные  
... объект для исследова  
... так как имеют по сравн  
... ряд преимуществ  
... Большинство ганглиев  
... для изоляции из организ  
... к синапсам, и, посл  
... спонтанная активность, они пр  
... ещегося нейрона. Работая с  
... лем, относительно просто изу  
... и выделение продуктов метабо  
... цествам синапсы ганглиев во  
... центральные межнейронные

#### Проводимость

Расположив раздражающие  
... дающие — на другом из  
... ние через ганглий между  
... ащий путь синапсы. О пер  
... тая, а о втором — отсут  
... влении, а также блокиров  
... пользование этих методов д  
... Со времени Ленгли экстрак  
... и как «релейную» станцию  
... азуются с преганглионарн  
... д. Проведенные позже экс  
... сальватические пути экс  
... по-прежнему, через все интр  
... для вегетативных ганг  
... другая проходят из централь  
... Это имеет место, наприм  
... для кошки (Langley, 188  
... диаметр преганглионарных  
... и скорость проведения  
... симпатических ганг  
... 11—15 м/сек. для ганг  
... (Flees, 1935; Eulke  
... несколько групп преганг



## СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА В ВЕГЕТАТИВНЫХ ГАНГЛИЯХ

В. И. Скок

Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Экстрамуральные вегетативные ганглии уже давно используются как удобный объект для исследования межнейронной синаптической передачи, так как имеют по сравнению с другими отделами нервной системы позвоночных ряд преимуществ, методически упрощающих такое исследование. Большинство ганглиев легко доступны для препаровки *in situ* или для изоляции из организма. В ганглии контролируются все нервные «входы» к синапсам, и, поскольку нейронам ганглия не свойственна спонтанная активность, они представляют собой идеальный пример покоящегося нейрона. Работая с изолированным или с перфузируемым ганглием, относительно просто изучать влияние на синапсы различных веществ и выделение продуктов метаболизма синапсов. Благодаря этим преимуществам синапсы ганглиев во многих отношениях исследованы лучше, чем центральные межнейронные синапсы позвоночных.

### Проводящие пути ганглиев

Расположив раздражающие электроды на одном из нервов ганглия, а отводящие — на другом из них, можно выяснить, передается ли возбуждение через ганглий между данными нервами и включает ли этот проводящий путь синапсы. О первом свидетельствует появление потенциала действия, а о втором — отсутствие передачи возбуждения в обратном направлении, а также блокирование передачи под действием ряда веществ. Использование этих методов дало следующие результаты.

Со времени Ленгли экстрамуральный вегетативный ганглий рассматривали как «релейную станцию», в которой центрифугальные импульсы передаются с преганглионарных нейронов на постганглионарные нейроны. Проведенные позже эксперименты подтвердили, что центрифугальные синаптические пути проходят через все экстрамуральные ганглии и, по-видимому, через все интрамуральные ганглии. Они наиболее характерны для вегетативных ганглиев (рис. 1, 1). Одни преганглионарные волокна проходят из центральных нервов ганглиев в их периферические нервы, другие отдают коллатерали к нейронам этих ганглиев (рис. 1, 2, 3). Это имеет место, например, в грудных и поясничных симпатических ганглиях кошки (Langley, 1889, и др.).

Диаметр преганглионарных волокон колеблется от 1 до 3.5 мкм (Hillager, 1960), и скорость проведения в них варьирует от 0.1—1.1 м/сек. в грудных симпатических ганглиях морской свинки (Blackman, Purves, 1969) до 11—15 м/сек. или даже несколько более в верхнем шейном ганглии кошки (Eccles, 1935; Erulkar, Woodward, 1968). Некоторые ганглии имеют несколько групп преганглионарных волокон. Например, в верхнем шейном ганглии кошки таких групп, по данным одних авторов, четыре (Eccles, 1935), по данным других — три (Erulkar, Woodward,



1968). В некоторых ганглиях имеется лишь одна группа преганглионарных волокон, например в цилиарном ганглии кошки (Мельниченко, Скок, 1969). В поясничных симпатических ганглиях лягушки имеются две группы преганглионарных волокон — В и С (Скок, 1964).

Синаптическая задержка в вегетативных ганглиях составляет от 1—2 мсек. в верхнем шейном и цилиарном ганглиях кошки (Eccles, 1935; Мельниченко, Скок, 1969) до 10 мсек. и более в медленнопроводящих путях верхнего шейного ганглия кошки (Eccles, 1935). Столь большая синаптическая задержка может быть объяснена наличием промежуточных нейронов в ганглии. Однако относительно существования таких нейронов пока нет единого мнения физиологов и морфологов. В старых морфологических работах существование этих нейронов отрицалось, поскольку после дегенерации преганглионарных волокон в верхнем шейном ганглии

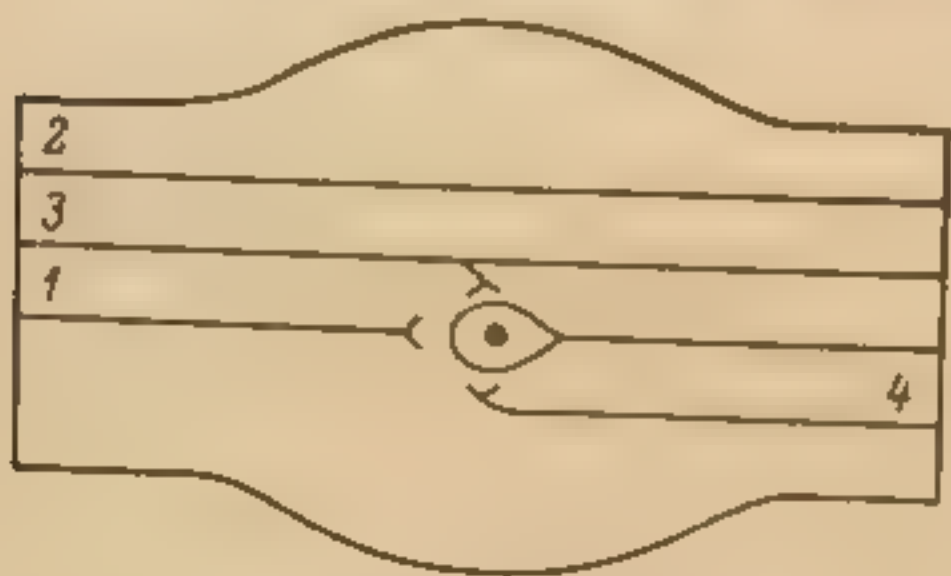


Рис. 1. Принципиальная схема проводящих путей вегетативного ганглия.

1 — центрифугальный путь, прерывающийся в ганглии; 2, 3 — непрерывные центрифугальные пути; 4 — периферический рефлекторный путь.

кошки не было обнаружено интактных синаптических окончаний. Но последние электронномикроскопические работы показывают, что интактные синапсы сохраняются, хоть и в очень небольшом количестве (Williams, Palay, 1969), на основании чего делается вывод, что такие промежуточные нейроны существуют (Taxi, 1965; Williams, Palay, 1969). Более убедительны данные о существовании интактных синапсов после дегенерации преганглионарных волокон в ганглиях с периферическими рефлекторными дугами, свойства которых будут описаны ниже.

Скорость проведения в постганглионарных волокнах, которые являются не-

миелинизированными волокнами группы С, составляет около 1 м сек. Лишь немногочисленные тонкие миелинизированные постганглионарные волокна имеют более высокую скорость проведения. Во всех ганглиях скорость проведения в постганглионарных волокнах меньше, чем в преганглионарных. Единственное исключение — цилиарный ганглий птиц, где это отношение обратное (Martin, Pillar, 1963a, 1963b).

Среди волокон, проходящих через ганглий, есть не только преганглионарные, но и афферентные волокна, тела которых расположены в сплетении. Такие волокна проходят, например, через солнечное

В некоторых ганглиях обнаружены периферические рефлекторные пути (рис. 1, 4); афферентные волокна, тела которых расположены дистальнее ганглия (например, в стенке кишки), входят в ганглий в составе его периферического нерва и оканчиваются синаптически на его нейронах. Такие пути обнаружены лишь в некоторых экстрамуральных ганглиях — в солнечном сплетении и в нижнем брыжеечном ганглии, а также в интрамуральных ганглиях. Доказательства существования периферических рефлекторных путей следующие. Раздражение одного из периферических нервов децентрализованного ганглия или адекватное раздражение иннервируемого этим нервом органа вызывает импульсацию в другом периферическом нерве этого ганглия и реакцию иннервируемого им органа. Эта импульсация — результат синаптической передачи в ганглии, причем она сохраняется после дегенерации преганглионарных волокон, но исчезает после предварительной перерезки раздражаемого периферического нерва. Такие закономерности установлены как для солнечного сплетения (Kuntz, 1938; Скок, 1970, и др.), так и для нижнего брыжеечного ганглия (Булыгин, 1964; Сергиевский, 1964; Черниговский, 1944).

14-миллиметровые волокна  
крайне низкую скорость  
(Сиромятников, 1969) и (1.  
Pascov, 1952). Синаптически  
пути очень велика (до 10  
отметить, что она нуждается  
лаво до сих пор. Возмож  
жуются нейроны. Инте

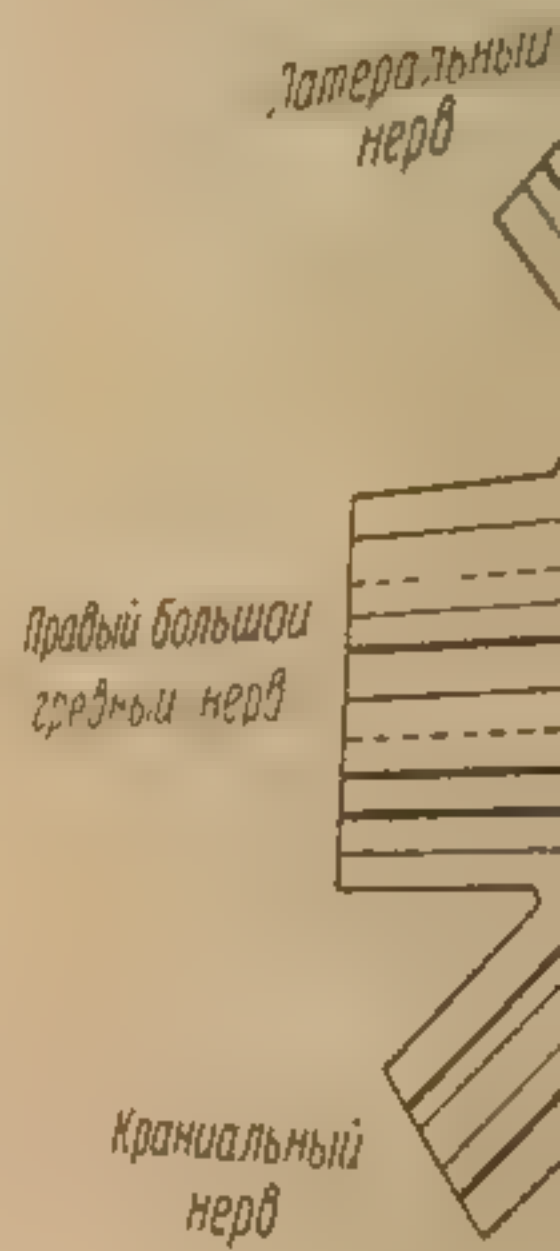


Рис. 2. Схема проводящих путей в ганглии.

Тонкие линии — преганглионарные волокна с телами нейронов, а более толстые — постганглионарные волокна с телами без клеток или в солнечном сплетении. Разделение между правым и левым ганглием.

использует те же нейроны ганглия; при одновременном раздражении волокон, и нерва, со стороны происхождения, наблюдается от нерва с постганглионарными ганглиями (Сиромятников, 1969). Периферический нерв интрамурального ганглия. На рис. 2 показаны проводящие пути в ганглии (непрерывные), так и в интрамуральном ганглии солнечного сплетения. Синаптическая передача в ганглии интрамурального ганглия амфибий, в которых почти отсутствуют периферические рефлекторные пути.



Афферентные волокна периферических рефлекторных путей имеют крайне низкую скорость проведения — 0.3 м/сек. в солнечном сплетении (Сыромятников, 1969) и 0.25 м/сек. в нижнем брыжеечном ганглии (Brown, Pascoe, 1952). Синаптическая задержка в периферическом рефлекторном пути очень велика (до нескольких десятков миллисекунд), хотя следует отметить, что она нуждается в более точном измерении, чем это было сделано до сих пор. Возможно, что этот проводящий путь включает промежуточные нейроны. Интересно, что периферический проводящий путь

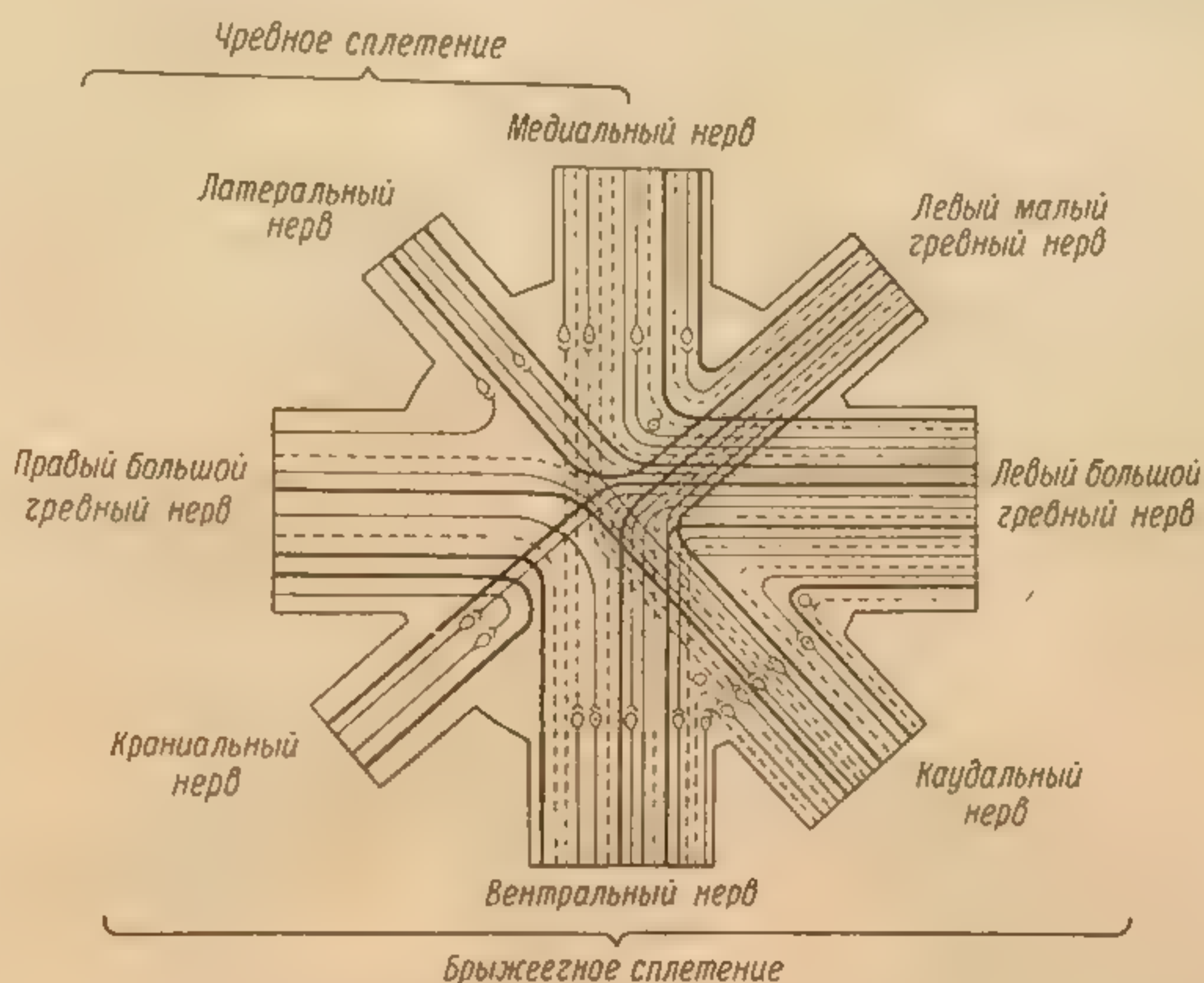


Рис. 2. Схема проводящих путей ганглиев солнечного сплетения кошки.

Тонкие линии — преганглионарные волокна; жирные линии — афферентные волокна с телами нейронов в спинальных ганглиях; штриховые линии — афферентные волокна с телами нейронов дистальнее солнечного сплетения (линии без клеток) или в солнечном сплетении (линии с клетками). Для проводящих путей между правым большим чревным, каудальным и вентральным нервами разделение между двумя последними типами волокон не было произведено.

использует те же нейроны ганглия, что и описанный выше центробежный путь: при одновременном раздражении нерва, содержащего преганглионарные волокна, и нерва, содержащего афферентные волокна периферического происхождения, наблюдается окклюзия потенциалов действия, отводимых от нерва с постганглионарными волокнами (Oscarsson, 1955; Сыромятников, 1969). Периферические рефлекторные пути обнаружены также в интрамуральных ганглиях, например в ганглиях стенки кишечника.

На рис. 2 показан пример ганглиев, в которых имеются почти все описанные выше проводящие пути — как центрифугальные (синаптические или непрерывные), так и афферентные и периферические рефлекторные; это ганглии солнечного сплетения. Однако для изучения механизма синаптической передачи используются чаще всего другие ганглии — верхний шейный ганглий млекопитающих и поясничные симпатические ганглии амфибий, в которых нет такого разнообразия проводящих путей (в них имеются почти исключительно центрифугальные синаптические пути).



## Строение синапсов и их расположение на нейронах ганглиев

На рис. 3 и 4 показано строение пейронов, обнаруживаемое при использовании световой (А) и электронной микроскопии (В), а также схемы нейронов с синапсами (В), построенные на основании этих данных для нейронов симпатического ганглия млекопитающего (рис. 3) и симпатического ганглия амфибии (рис. 4).

В ганглии млекопитающего нейроны мультиполярны, синапсы расположены преимущественно на дендритах и в меньшей степени на соме (De Castro, 1951; Taxi, 1962; Elfvin, 1963). Наиболее характерный тип синапса представляет собой тонкое терминальное разветвление преганглионарного волокна с диаметром 0.1—0.3 мкм (Elfvin, 1963), которое стелется по поверхности дендрита и сомы и по своему ходу образует многочисленные синаптические контакты с нейроном. На одном и том же нейроне образуют синаптические контакты несколько преганглионарных волокон (конвергенция). Одно и то же преганглионарное волокно может образовывать синаптические контакты на многих нейронах ганглия (мультипликация).

В симпатических ганглиях амфибий синапсы расположены на соме и на прилежащем к ней участке аксона. Как и у млекопитающих, разветвления преганглионарных волокон здесь стелются по поверхности нейрона, образуя многочисленные синаптические контакты. По данным морфологов, на одном нейроне оканчивается синаптически лишь одно преганглионарное волокно (Huber, 1899), однако изложенные ниже физиологические данные заставляют предполагать здесь конвергенцию, хотя и значительно более слабую, чем в ганглиях млекопитающих. Возможно, что разветвления преганглионарных волокон не были обнаружены морфологами ввиду очень небольшого их диаметра. Для ганглиев амфибий характерна мультипликация.

В морфологическом отношении синапсы в симпатических ганглиях млекопитающих и амфибий обнаруживают все признаки контактов с химическим механизмом передачи. Пресинаптические окончания содержат пузырьки различного диаметра (от 200 до 1000 Å). Полагают, что меньшие пузырьки содержат ацетилхолин, а большие — катехоламины. В местах тесного контакта пре- и постсинаптической мембран их участки обладают повышенной электронной плотностью (рис. 3, Б и 4, Б). Расстояние между пре- и постсинаптической мембранами колеблется от 150 до 300 Å (Elfvin, 1963; Бабминдра, Дьячкова, 1968).

## Выделение синаптического передатчика — ацетилхолина — в пресинаптических окончаниях ганглиев

Синаптическим передатчиком во всех изученных до сих пор вегетативных ганглиях млекопитающих и амфибий является ацетилхолин. Он удовлетворяет тем требованиям, которые предъявляются в настоящее время к веществу, для того чтобы считать его синаптическим передатчиком (Grundfest, 1963):

- 1) ацетилхолин выделяется в ганглии при раздражении преганглионарных волокон (Feldberg, Gaddum, 1934, и др.) и, будучи введен в ганглий с током перфузии, вызывает разряды нейронов ганглия (Bronk, 1939);
- 2) преганглионарные волокна содержат большое количество ацетилхолина (Muralt, 1946), который исчезает из ганглия после их дегенерации;
- 3) преганглионарные волокна содержат фермент, необходимый для синтеза ацетилхолина, — холинацетилазу (Feldberg, 1943; Bannister, 1950);



Рис. 3. Строение но  
гошейной ош  
Б — аксиди  
видны обы  
1 мм и (1,5  
И. Лячкова,  
аксиди дра  
денаре  
8 — 9 — денаре  
17 — денаре  
и 17 — денаре



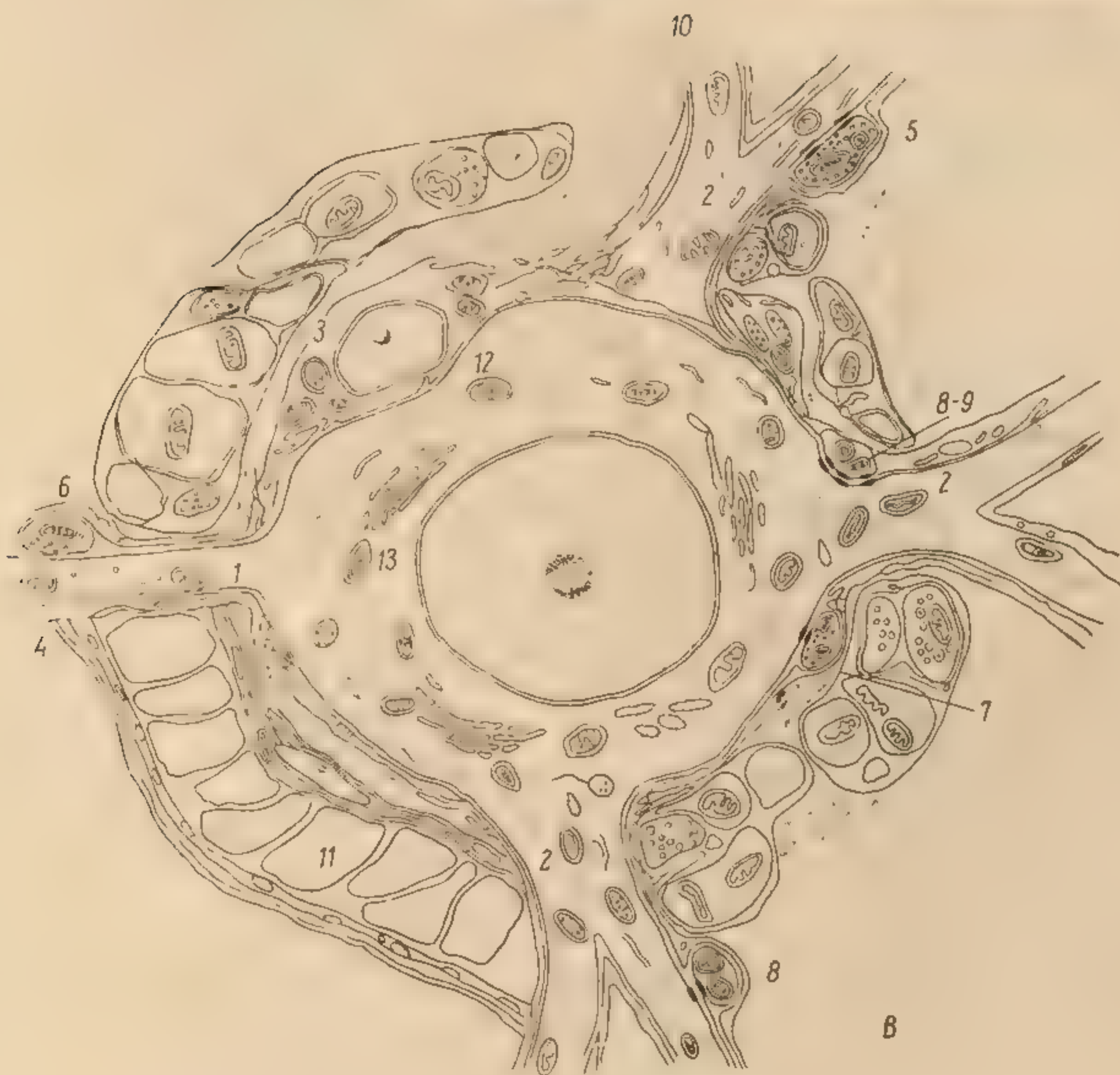
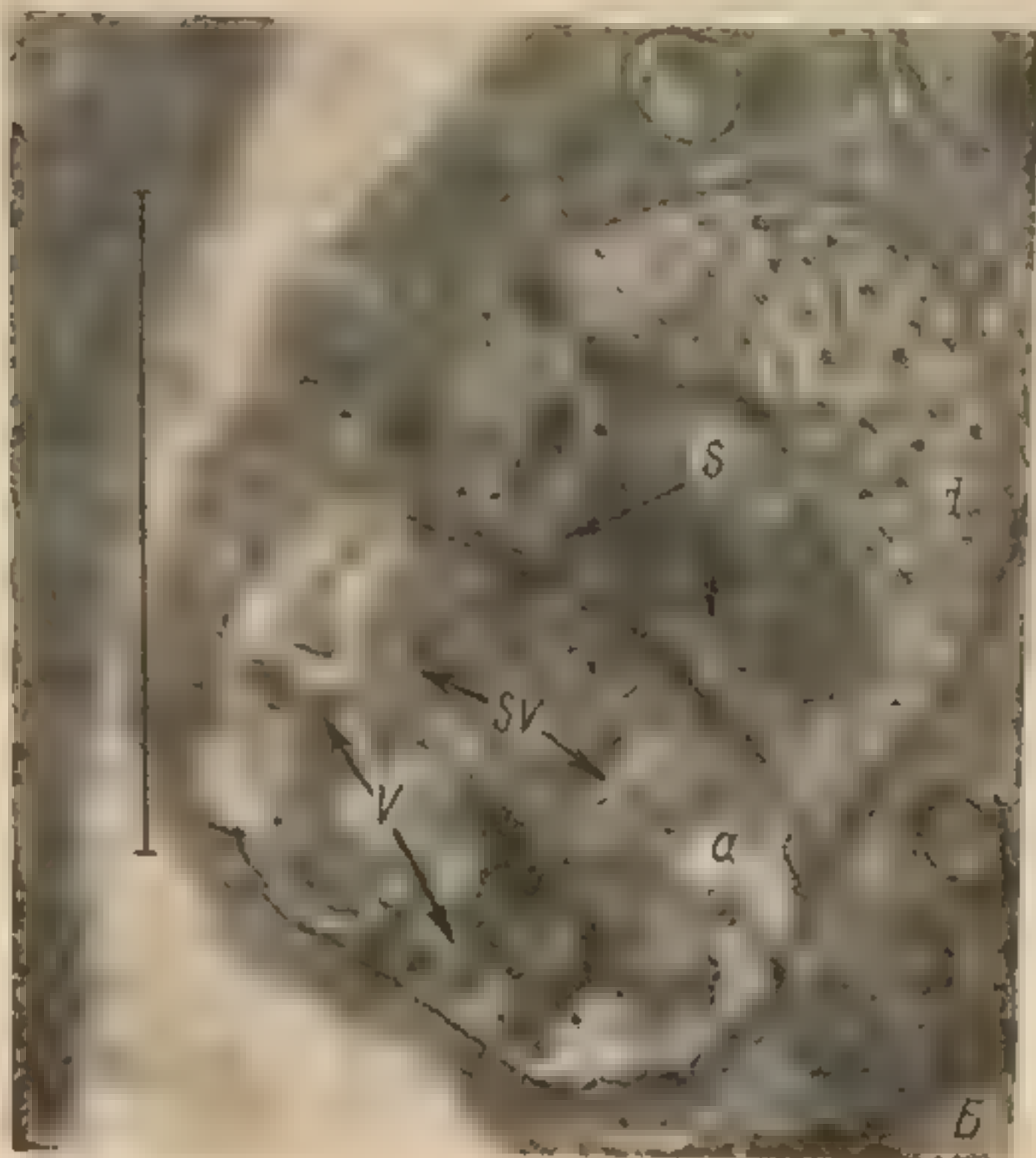
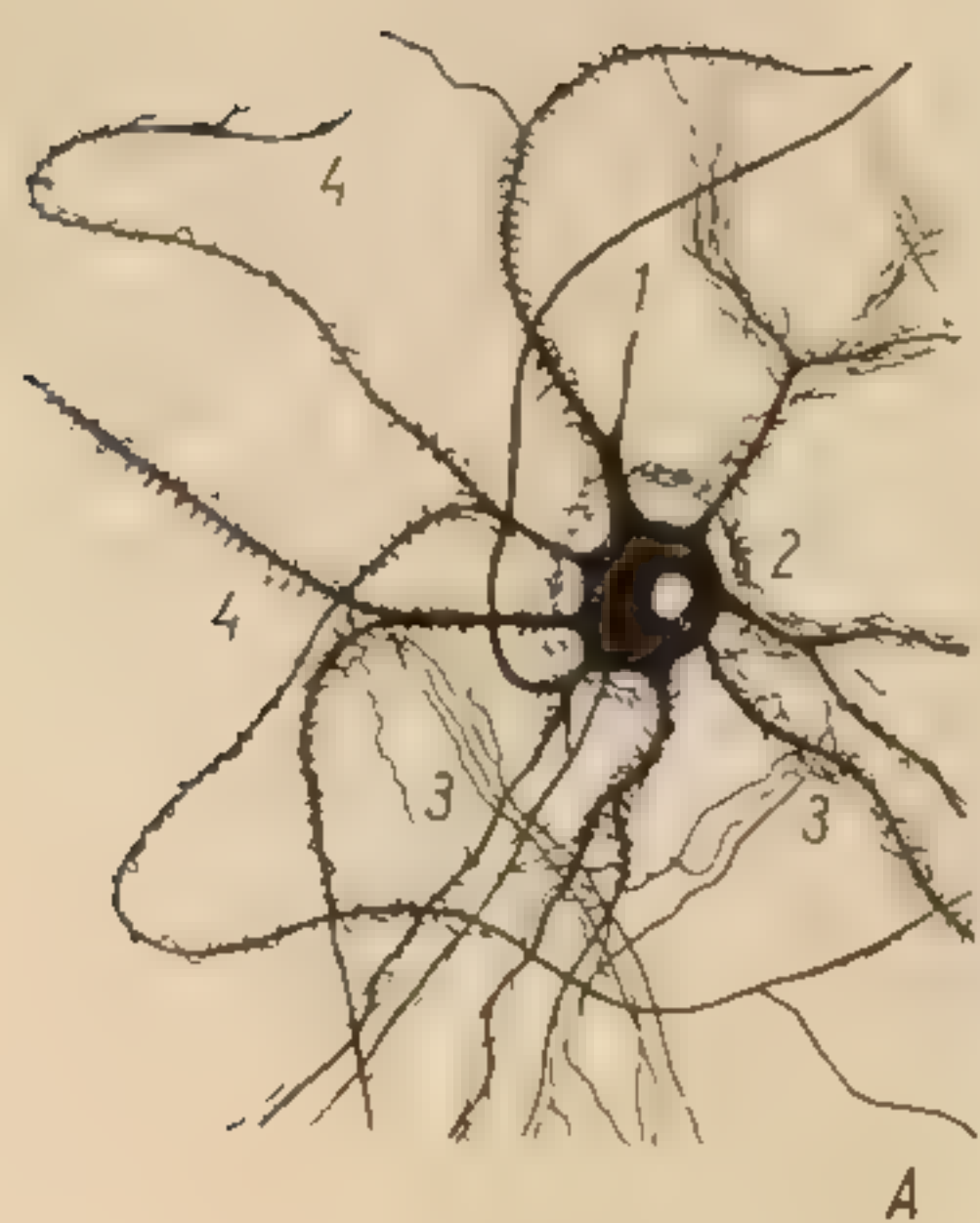


Рис. 3. Строение пейрона вегетативного ганглия млекопитающего.

А — пейрон верхнего шейного ганглия человека: видны аксон (1), перикалликс (2) и преганглионарные волокна (3), частота которых спирально обвивается вокруг дендритов (4); импрегнация серебром (De Castro, 1951). Б — аксодендритный синапс (S) в поясничном ганглии кошки: а — аксон, d — дендрит, в аксоне видны обычные (SV) и осмотические (V) синаптические пузырьки; электронно-грамма; масштаб — 1 мкм (Бабиндра, Дьячкова, 1968). В — схема пейрона симпатического ганглия кошки (Бабиндра, Дьячкова, 1968): 1 — аксон; 2 — дендрит; 3 — глиальная клетка; 4 — шванновская глия; 5 — аксодендритный, 6 — аксоаксональный, 7 — аксосоматический синапсы; 8 — дендродендритный, 8-9 — дендродендритные и дендросоматические контакты; 10 — коллагеновые волокна; 11 — капилляр; 12 — митохондрия; 13 — аппарат Гольджи.



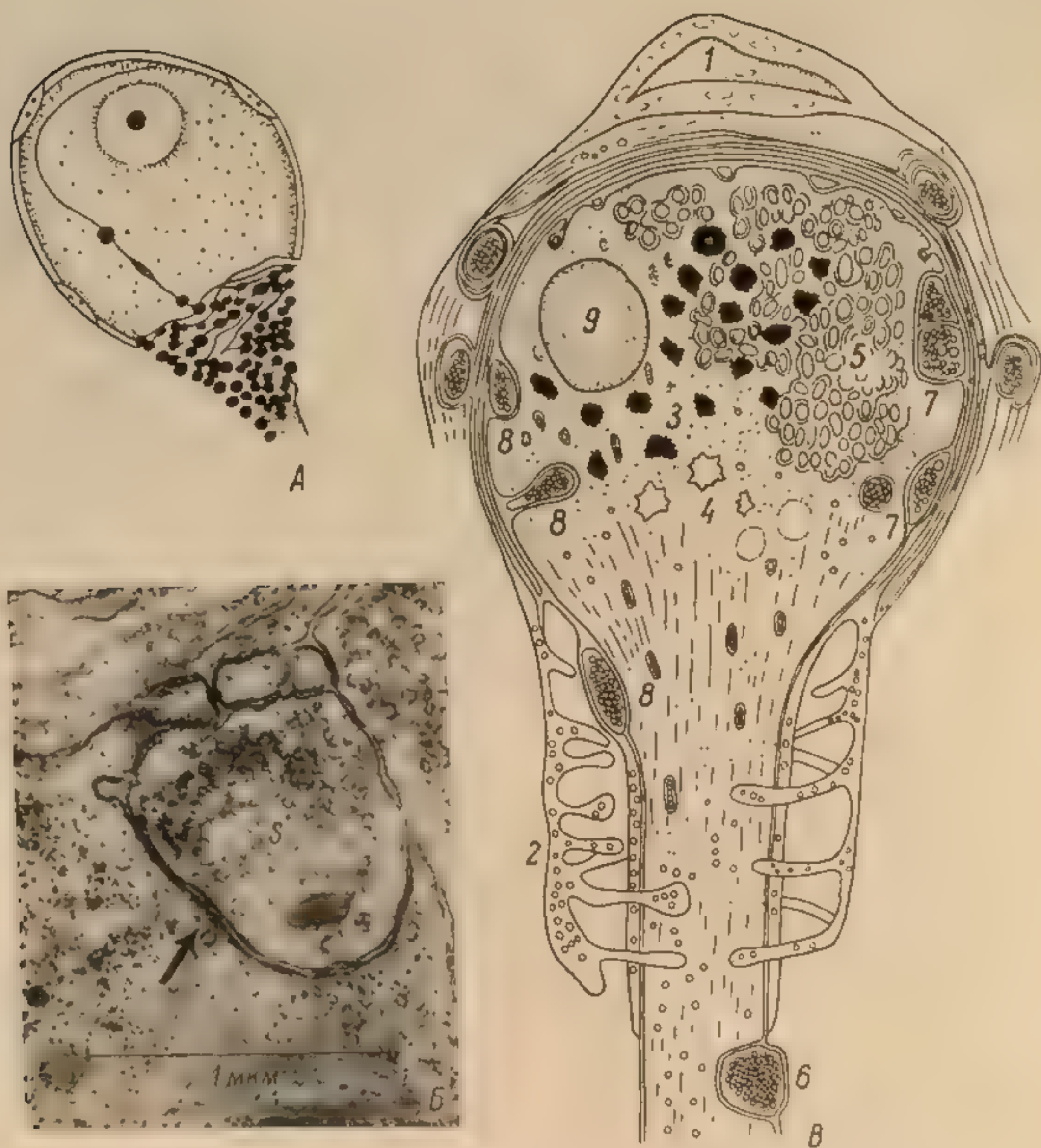


Рис. 4. Строение нейрона вегетативного ганглия амфибии.

А — нейрон из стенки мочевого пузыря лягушки, живой неокрашенный препарат (Майоров, 1965). Б — синапс на нейроне ганглия пограничного симпатического ствола лягушки (Uchizono, 1964): *S* — пресинаптическое окончание, *низу* — постсинаптический нейрон; видны утолщения мембран; электроннограмма; масштаб — 1 мкм. В — схема нейрона симпатического ганглия жабы: 1 — ядро клетки-сателлита, окружающей весь нейрон; отростки ее (2) покрывают начало аксона; 3, 4 и 5 — соответственно капельные включения, вакуоли и тельца Ниссля в цитоплазме; 6 — аксоаксональный синапс; 7 — синапс с гранулированными пузырьками; 8 — синапс с негранулированными пузырьками; 9 — ядро нейрона. (Uchizono, 1964).



4) в синаптической щели обнаружена ацетилхолинэстераза (АХЭ), разрушающая ацетилхолин (Koelle, Valk, 1954);

5) вещества, блокирующие синаптическую передачу в ганглии, блокируют также возбуждающее действие ацетилхолина, введенного в ганглий с током перфузии (Takeshige, Volle, 1962).

К этому следует добавить, что, как было установлено недавно, ацетилхолин вызывает деполяризацию, т. е. локальное возбуждение нейрона ганглия, и в том случае, если он подведен к нейрону локально, при помощи панофореза из микроэлектрода (Blackman et al., 1963; Koketsu, 1969).

Установлено (Birks, MacIntosh, 1961; MacIntosh, 1963), что каждую минуту в верхнем шейном ганглии кошки образуется 4 ммкг ацетилхолина и  $\frac{1}{10}$  этого количества выделяется спонтанно. Остальная часть передатчика аккумулируется в пресинаптических окончаниях в виде так называемого избыточного ацетилхолина. Раздражение преганглионарных волокон сопровождается резким усилением количества выделяемого ацетилхолина — приблизительно в 70 раз; при частоте раздражения 20 имп./сек. каждый преганглионарный залп вызывает выделение 35 ммкг передатчика. Как показали расчеты, произведенные для симпатического ганглия амфибии, на каждый нейрон при одном залпе выделяется  $1.6 \times 10^{-16}$  г ацетилхолина (Nishi et al., 1967). Это количество вполне достаточно для того, чтобы вызвать разряд нейрона.

Раздражение преганглионарных волокон вызывает выделение лишь части всего запаса ацетилхолина в ганглии. Остальной ацетилхолин, называемый стационарным, составляет около 15% всего запаса, и предполагается, что он сосредоточен в несинаптических областях преганглионарных волокон (Birks, MacIntosh, 1961; MacIntosh, 1963).

Выделяющийся в синаптическую щель передатчик взаимодействует с холинорецепторами постсинаптической мембраны, вызывая увеличение ее проницаемости к ряду ионов и деполяризацию соседних областей мембраны нейрона. Остальная часть выделившегося ацетилхолина немедленно разрушается АХЭ, и продукт этого разрушения — холин — снова используется в окончаниях преганглионарных волокон для синтеза ацетилхолина (Collier, MacIntosh, 1969).

АХЭ можно легко обнаружить в ганглии при помощи гистохимических методов (Koelle, 1962). Установлено, что она имеется во всех нейронах и преганглионарных волокнах парасимпатических ганглиев и в преганглионарных волокнах и некоторых нейронах симпатических ганглиев. Интересно, что в ганглиях она расположена в пресинаптической области синапса (Koelle, Valk, 1954), в то время как в нервно-мышечном синапсе — в постсинаптической его области (Couteaux, Taxi, 1952). Возможно, с этим различием связано то, что, как будет показано ниже, в ганглии синаптический передатчик действует дольше, чем в нервно-мышечном соединении.

Несколько неожиданным было нахождение в симпатических ганглиях АХЭ не только в преганглионарных волокнах, но и в некоторых нейронах. По-видимому, эти нейроны иннервируют потовые железы и вазодилляторы (Koelle, 1962).

#### Выделение и роль катехоламинов в ганглиях

Известно, что раздражение преганглионарных волокон приводит к выделению в ганглии не только ацетилхолина, но и катехоламинов (Кибяков, 1936). Происхождение этих катехоламинов пока неясно. Они могут выделяться либо самими нейронами ганглия, либо немногочисленными хромоаффинными клетками (Norberg, Sjöqvist, 1966), либо, наконец, пресинаптическими окончаниями неизвестной природы, обнаруживаемыми в ганглиях при помощи флуоресцентной микроскопии (Hamberger et al.;



1963). Биохимические методы также обнаруживают в ганглиях млекопитающих катехоламины, а именно 7—8 мкг/г адреналина и 0.4 мкг/г норадреналина (Reinert, 1963; Селивра, Шиллинг, 1964), а также фермент, разрушающий их, — моноаминоксидазу (Koelle, Valk, 1954; Glenner et al., 1957).

Катехоламины вызывают торможение передачи возбуждения через ганглий. Торможение наблюдали либо при внутривенном введении адреналина, либо при раздражении чревного нерва, вызывающего выделение адреналина в кровь из надпочечников (Marrazzi, 1939). Таким образом, адреналин крови несомненно оказывает влияние на синаптическую передачу в ганглиях, что отличает нейроны ганглиев от центральных нейронов, защищенных от него, за немногими исключениями, гемато-энцефалическим барьером (Weil-Malherbe et al., 1959).

В малых дозах адреналин может не тормозить, а наоборот — облегчать передачу возбуждения через ганглий (Bülbring, Burn, 1942; Шевелева, 1961), однако введением адреналина нельзя вызвать разряды нейронов ганглия (Шевелева, 1961), следовательно, вряд ли можно его считать передатчиком возбуждения в ганглиях, как это полагают некоторые исследователи (Булыгин, 1964; Булыгин, Соколовский, 1967). Следует, однако, отметить, что есть ганглии, в которых содержание катехоламинов значительно выше, чем в остальных: это солнечное сплетение и нижний брыжеечный ганглий (Norberg, Sjöqvist, 1966), причем эти ганглии отличаются особенно большим количеством пресинаптических окончаний, содержащих катехоламины (Hamberger et al., 1963) и принадлежащих, по-видимому, промежуточным нейронам (Hamberger, Norberg, 1965). Несомненно, что катехоламины в таком случае принимают участие в работе каких-то внутриганглионарных механизмов, связанных, возможно, с передачей в периферических рефлекторных дугах, наличием которых данные ганглии отличаются от остальных экстрамуральных ганглиев. Существует гипотеза, что адреналин, выделяющийся в ганглии, тормозит синаптическую передачу (Eccles, Libet, 1961). Подробнее об этой гипотезе будет сказано ниже.

### Электрические свойства мембраны нейрона ганглия

Из табл. 1 видно, что потенциал покоя нейронов  $V_m$  в разных ганглиях колеблется от —40 до —80 мв. Малые его величины, по-видимому, обусловлены повреждением нейрона микроэлектродом, так как нейроны ганглиев относительно невелики по диаметру. В ганглии млекопитающих средний диаметр нейрона составляет всего около 35 мкм (Скок, 1970), что в два раза меньше, чем, например, диаметр мотонейронов спинного отведения (Eccles, 1957).

Специфическое сопротивление мембраны нейрона  $R_m$  колеблется у нейронов разных ганглиев от 1000 до 10 000 ом·см<sup>2</sup>, специфическая емкость мембраны  $C_m$  — от 1 до 24 мкф/см<sup>2</sup>, а постоянная времени мембраны  $\tau$  — от 6 до 10 мсек. (табл. 2). Есть основания полагать, что специфическая емкость мембраны нейрона не должна значительно превышать 1 мкф/см<sup>2</sup>. Поэтому величины ее в приведенных выше данных, по-видимому, больше действительно существующих. Поскольку показатель  $C_m$  вычисляется, исходя из величин  $\tau$  и  $R_m$ , такое преувеличение скорее всего является результатом недооценки площади мембраны при расчете  $R_m$ .

Специфическое сопротивление мембраны резко понижается при действии на нее синаптического передатчика. В нейронах симпатического ганглия жабы оно при этом составляет всего 5 ом·см<sup>2</sup> (Nishi et al., 1967).



Таблица 1

Свойства мембраны нейрона вегетативного ганглия

Тип ганглия	$V_m$ мВ	$R_m$ ом · см <sup>2</sup>	$\tau$ мсек.	$C_m$ мкФ/см <sup>2</sup>	Авторы
Верхний шейный ганглий кролика	-69 -69	— —	— 2.8—7.7	— —	Eccles, 1955 Erulkar, Woodward, 1968
Верхний шейный ганглий кошки	-57	3200	9.6	3	Скок, Савич, 1968
Верхний шейный ганглий морской свинки	-45—90	2300	4.4	2.1	Perry et al., 1970
Верхний шейный ганглий крысы	-45	1800	2.7	1.6	Те же
Тазовые периферические ганглии морской свинки	-40	2000—10000	6—10	2.5	Blackman, Purves, 1969
Ганглии пограничного симпатического ствола морской свинки	-50—70	1000	9.1	10	Blackman, Purves, 1969
Цилиарный ганглий цыпленка	-50—70	1620	—	1	Martin, Pillar, 1963a
Симпатические ганглии лягушки	-50—80 -54	456 —	10.6 —	24.4 —	Nishi, Koketsu, 1960 Blackman et al., 1963a

Таблица 2

Ионный механизм потенциала покоя в симпатических ганглиях млекопитающего (Woodward et al., 1969)  
( $V_m = -68.6$  мВ)

Ион	Внеклеточная концентрация, мкмоль/мл	Внутриклеточная концентрация, мкмоль/мл	Относительная мембранная проницаемость, P	Потенциал равновесия, мВ
Na	133	37.4	1	+33.6
K	4.2	163	0.06	-96.9
Cl	111	23.5	0.02	-41.1

Недавно была сделана попытка выяснить ионный механизм создания потенциала покоя нейронов вегетативного ганглия млекопитающего (Woodward et al., 1969). В табл. 2 приведены некоторые из полученных при этом величин: внутри- и внеклеточные концентрации ионов, относительная проницаемость мембраны для этих ионов и потенциалы равновесия для них. Обращает на себя внимание довольно низкий потенциал равновесия для натрия и хлора и большая проницаемость мембраны к натрию по сравнению с изученными ранее объектами — гигантскими аксонами беспозвоночных и мышечными волокнами (Веренинов, 1966).

#### Развитие во времени действия синаптического передатчика

Одиночное раздражение преганглионарных волокон вызывает в нейроне ганглия ВПСР, который, в свою очередь, вызывает разряд нейрона. Если нейрон гиперполяризован, если количество возбужденных преганг-



лионарных волокон недостаточно или если передача блокирована холинотитиком, можно наблюдать «чистый» ВПСР, лишенный пика.

Зная постоянную времени мембраны, можно на основании формы кривой ВПСР рассчитать развитие во времени действия передатчика. На рис. 5 показаны результаты таких расчетов для нейронов различных ганглиев. Видно, что действие передатчика длится меньше, чем длится ВПСР, как это наблюдается и в других синапсах; спад ВПСР, таким образом, представляет собой в основном пассивный спад заряда мембраны.

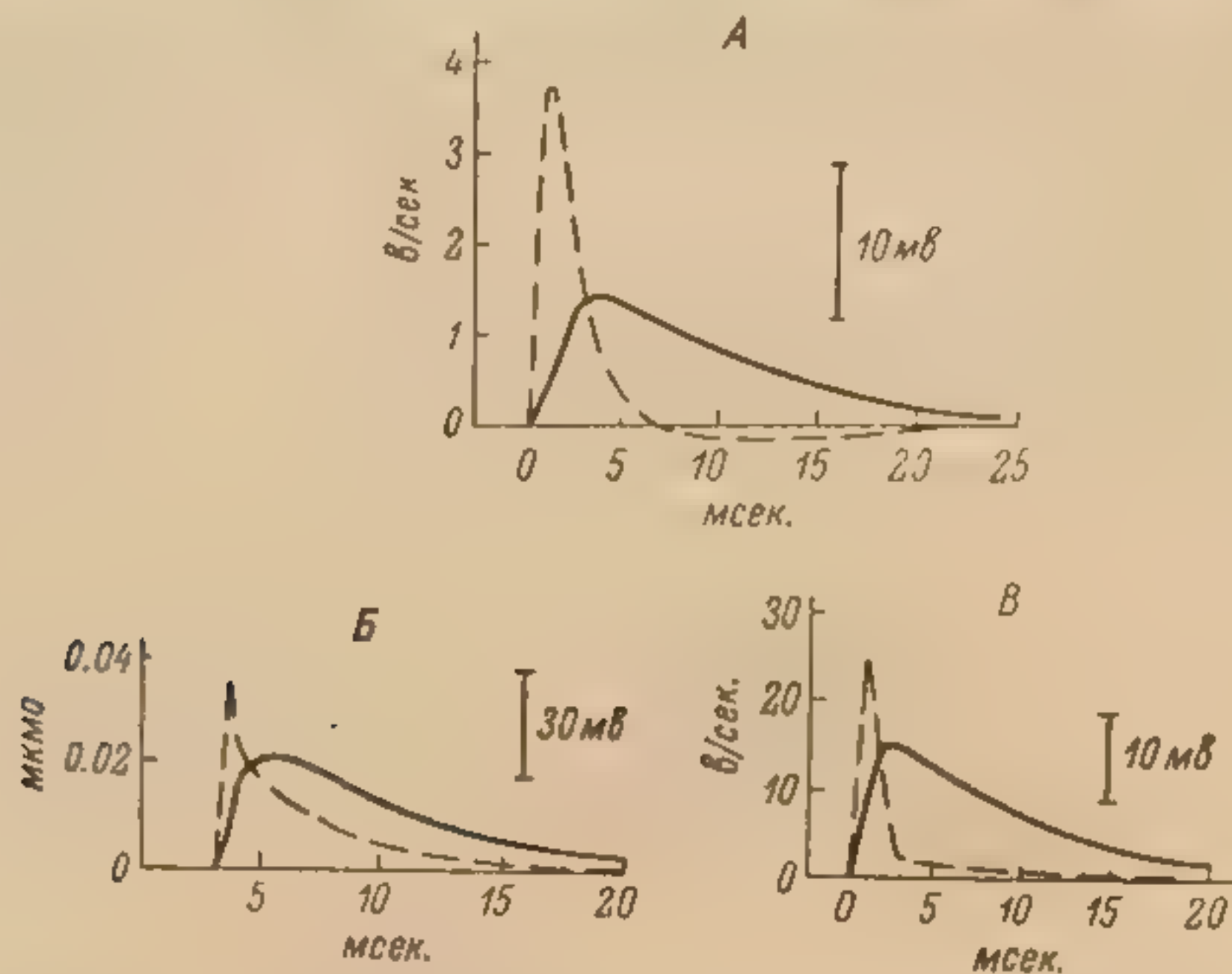


Рис. 5. Внутриклеточные ВПСР (сплошные линии) и рассчитанные на основании их амплитуды и формы, а также величины постоянной времени мембраны, кривые протекания во времени действия синаптического передатчика (штриховые линии) в нейронах верхнего шейного ганглия кошки (А), цилиарного ганглия цыпленка (Б) и ганглия пограничного симпатического ствола лягушки (В). (По: А — Скок, 1970; Б — Martin, Pilar, 1963; В — Nishi, Koketsu, 1960).

В А и В штриховыми линиями обозначена переменная составляющая трансмембранного тока (в в/сек.), а в Б — проводимость постсинаптической мембраны (в мкмо). Постоянные времени мембраны в А и Б соответственно равны 10.7 и 2.0 мсек.; в В постоянная времени мембраны не указана.

В нейронах цилиарного ганглия цыпленка действие передатчика более продолжительно, чем в нейронах других ганглиев.

Квантовое выделение возбуждающего передатчика. Как показано выше, в симпатическом ганглии происходит слабое спонтанное выделение синаптического передатчика. Внутриклеточное отведение от нейронов ганглия подтверждает это наблюдение. При таком отведении удастся зарегистрировать спонтанно возникающие «миниатюрные» потенциалы, средняя частота возникновения которых (в ганглии амфибий — около 2 имп./сек.) резко падает при уменьшении отношения между наружной концентрацией кальция и магния и повышается при увеличении наружной концентрации калия (Nishi, Koketsu, 1960; Blackman et al., 1963). Под влиянием высокой наружной концентрации магния амплитуда ВПСР, вызываемого раздражением преганглионарных волокон, может уменьшиться до амплитуды «миниатюрного» потенциала. Это и другие наблюдения над такими потенциалами хорошо согласуются с теорией квантового выделения передатчика. Расчеты показывают, что ВПСР, вызываемый одиночным раздражением в нейроне типа В симпатического ганглия амфибии, состоит в среднем из 129 кван-

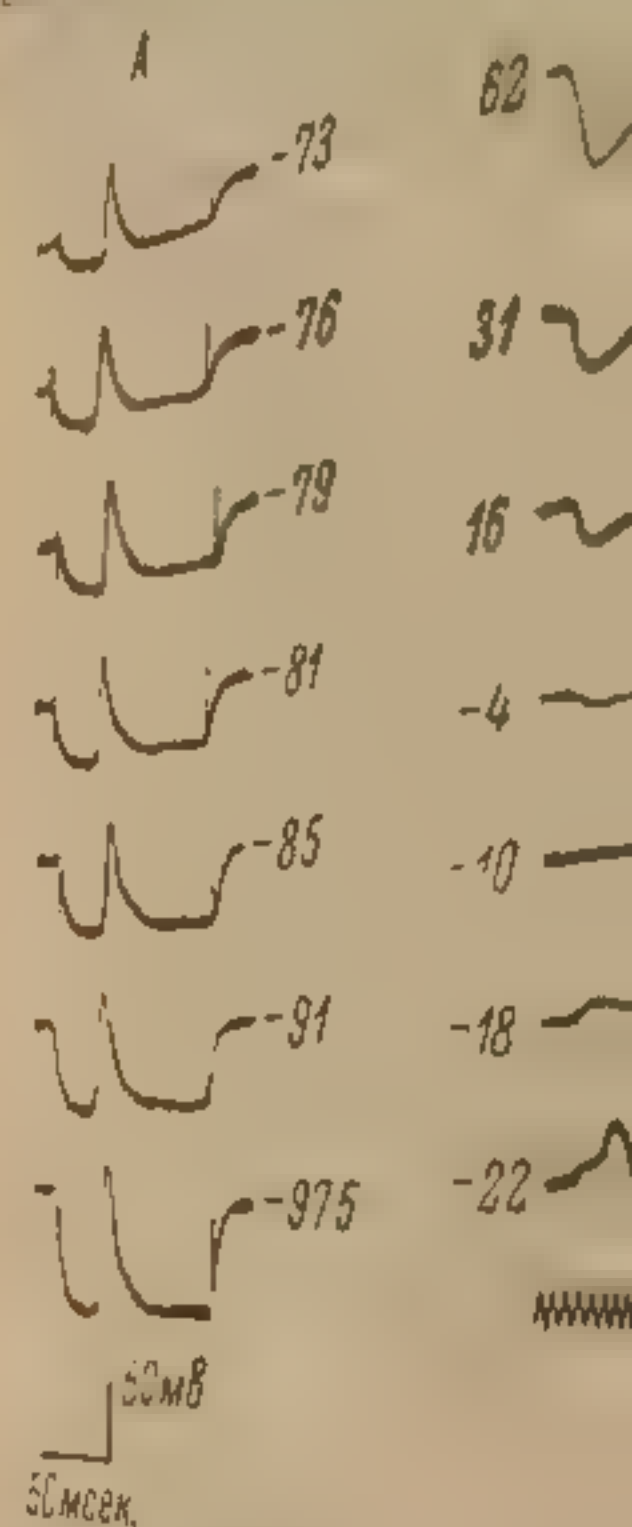


Рис. 6. Зависимость ВПСР от мембранного потенциала. В А — в нейроне ганглия кошки он близок к нулю, в Б — при более высоком его значении сдвигается в сторону равновесия для установления из наружного раствора и сдвигается в сторону натрия. Увеличение потенциала сдвигает этот потенциал в сторону нуля. На рис. 6 — потенциал действия возник в А — при более высоком его значении, в Б — при более низком.

то ганглия кошки он близок к нулю, в Б — при более высоком его значении сдвигается в сторону равновесия для установления из наружного раствора и сдвигается в сторону натрия. Увеличение потенциала сдвигает этот потенциал в сторону нуля. На рис. 6 — потенциал действия возник в А — при более высоком его значении, в Б — при более низком.



тов, а в нейроне типа С — из 79 квантов и что каждое синаптическое утолщение выделяет соответственно 2 и 5 квантов передатчика (Nishi et al., 1967). В ганглии млекопитающего пороговый для вызова разряда нейрона ВПСН состоит из 8–20 квантов (Blackman, Purves, 1969).

Попытки механизма действия возбуждающего передатчика. Гиперполяризация мембраны нейрона симпатического ганглия пропускаемым через нее электрическим током увеличивает амплитуду ВПСН (рис. 6). В среднем потенциал равновесия для ВПСН в нейронах симпатического ганглия лягушки составляет 14 мВ, т. е. столько же, как и в нервно-мышечных синапсах (Eccles, 1964). Для симпа-

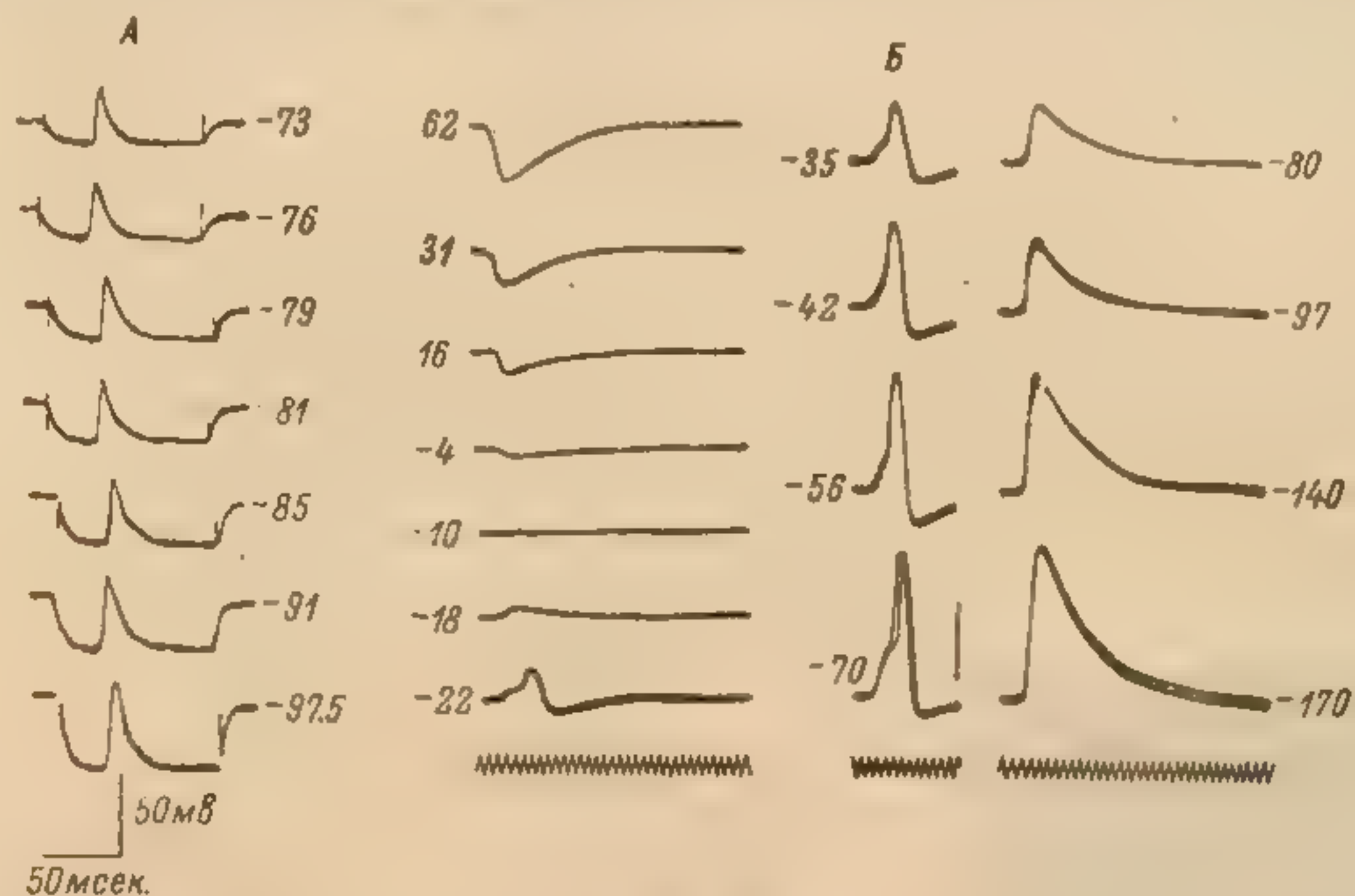


Рис. 6. Зависимость ВПСН, вызванных одиночными ортодромными стимулами, от мембранного потенциала в нейроне верхнего шейного ганглия кошки (А) и в нейроне симпатического ганглия лягушки (В); (Nishi, Koketsu, 1960, с изменениями). Внутриклеточное отведение.

Рядом с записями указаны соответствующие величины мембранного потенциала. В А потенциал действия возник при мембранном потенциале не ниже  $-73$  мВ, в В — при потенциале от  $-20$  до  $-70$  мВ.

тического ганглия кошки он близок к 30 мВ (Скок, Савич, 1968); возможно, слишком низкое его значение обусловлено относительно малой точностью примененного в последнем случае метода экстраполяции.

Потенциал равновесия для ВПСН в ганглии амфибии не изменяется после устранения из наружного раствора ионов хлора, сдвигается в сторону потенциала покоя после уменьшения наружной концентрации натрия и калия и сдвигается в сторону нуля после увеличения наружной концентрации натрия. Увеличение или уменьшение наружной концентрации кальция сдвигает этот потенциал соответственно в сторону потенциала покоя или в сторону нуля. На основании этих наблюдений был сделан вывод, что передатчик увеличивает проницаемость мембраны к натрию и к калию, но не изменяет ее к хлору и что отношение между увеличением проницаемости мембраны к натрию и увеличением ее проницаемости к калию зависит от наружной концентрации кальция. Таким образом, по ионному механизму действия передатчика синапсы ганглия не отличаются от нервно-мышечных синапсов (Koketsu, 1969).

От описанного здесь механизма передачи отличается механизм ее в цилиарном ганглии птиц. В ответ на одиночный ортодромный стимул в нейроне этого ганглия возникают друг за другом два локальных потенциала. Второй из них возникает с синаптической задержкой 1.5–2.0 мсек. и по своим свойствам является типичным ВПСН. Первый же, называемый



«потенциалом связи», вызывается непосредственно током действия пресинаптического окончания, возникает без синаптической задержки, не зависит в своей амплитуде от уровня мембранного потенциала и не блокируется холинолитиками, т. е. по своим свойствам коренным образом отличается от ВПСР. Таким образом, в цилиарном ганглии птиц существуют и электрическая, и химическая передачи возбуждения (Martin, Pillar, 1963). В отличие от электрической передачи в других объектах, здесь она — двусторонняя. Полагают, что электрическая передача здесь возможна благодаря хорошей изоляции нервной клетки с пресинаптическим окончанием при помощи общей миелиновой оболочки (Hess et al., 1969). Сразу после того, как птенец появляется на свет из яйца, в его ганглии существует лишь химическая передача; электрическая же появляется только через несколько дней, при этом химическая не исчезает. Функциональное значение такой двойственности в передаче пока неясно.

### Конвергенция преганглионарных волокон

При изменении силы ортодромного стимула в нейронах ганглиев млекопитающих можно наблюдать изменения амплитуды ВПСР, которые носят градуальный характер. Несколько градаций в амплитуде соответствуют нескольким конвергирующим на нейроне преганглионарным волокнам. Лучше всего такие градации наблюдать в верхнем шейном ганглии млекопитающих, на многих нейронах которых конвергирует большое количество преганглионарных волокон. Менее отчетлива эта градация в цилиарном ганглии млекопитающего, что объясняется малым различием в порогах конвергирующих на нейронах преганглионарных волокон (о том, что конвергенция здесь все же существует, свидетельствует уменьшение амплитуды ВПСР при некоторых рефлекторных реакциях, описанных ниже). В симпатических ганглиях амфибий уменьшение амплитуды ВПСР при ослаблении ортодромного стимула можно наблюдать лишь в некоторых нейронах, что объясняют незначительной



Рис. 7. Внутриклеточные ответы нейронов верхнего шейного ганглия кошки при усилении раздражения отдельных ветвей шейного симпатического нерва.

А, Б и В — отведения от разных нейронов. На А, 1—3, Б, 1, 2 и В, 1, 2 — ответы на усиливающееся раздражение одной из ветвей; А, 4 — реакция на максимальное раздражение другой ветви

конвергенцией возбуждающих волокон на этих нейронах (Nishi, Koketsu, 1960).

В верхнем шейном ганглии млекопитающих по мере усиления одностороннего ортодромного стимула вслед за первым ВПСР появляется еще один или несколько ВПСР с возрастающими латентными периодами (рис. 7). Это обусловлено конвергенцией на нейронах преганглионарных волокон, принадлежащих к группам с резко различными порогом и скоростью проведения.

Ни в одном из изученных до сих пор экстрамуральных вегетативных ганглиев млекопитающих и амфибий не обнаружен ТПСР, временные

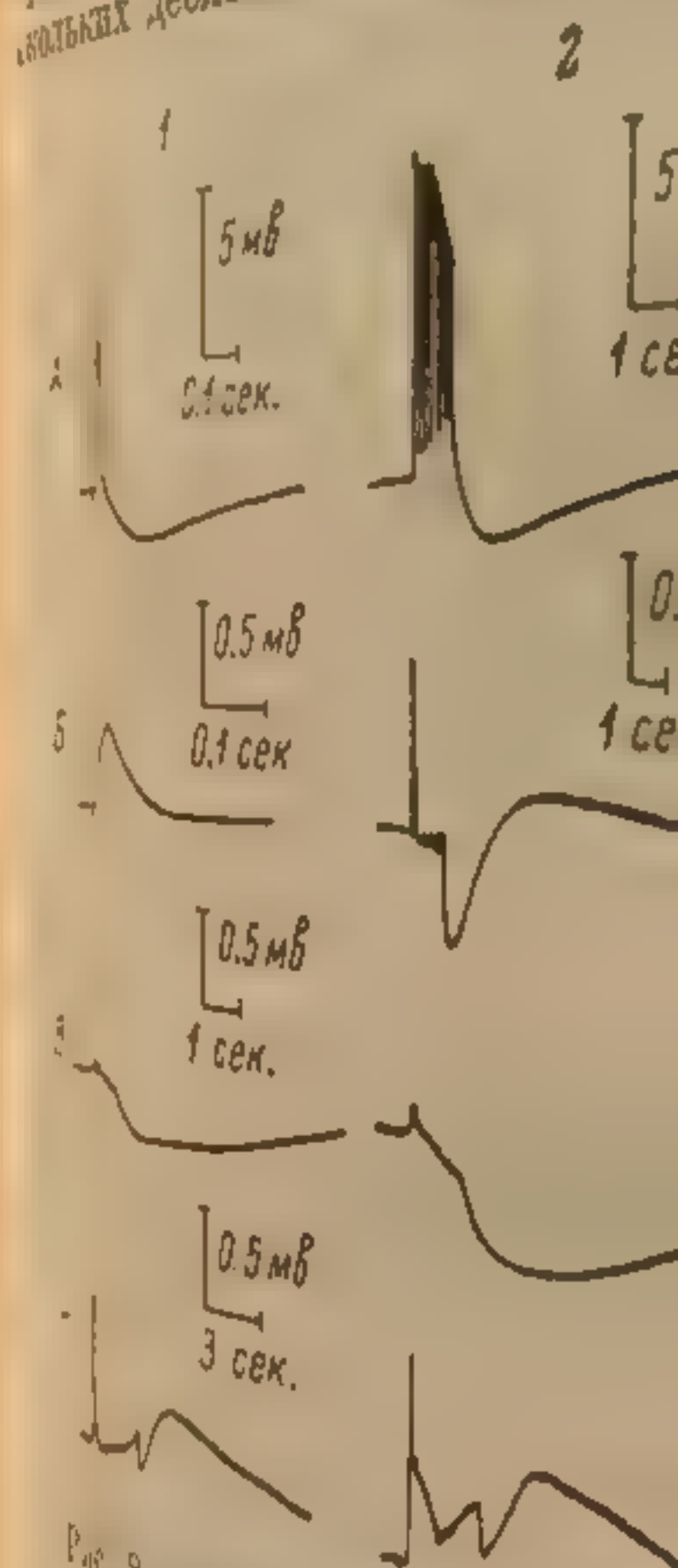


Рис. 8. Электрические ответы нейронов верхнего ганглия кошки на одностороннее раздражение преганглионарных волокон до и после действия метония; ответы получены в мощи сахарозного мостика

А — потенциал действия при одностороннем раздражении (1) и при раздражении (2) с частотой 30 имп/сек. (2) — ответ на добавление второй ветви (1-2) — метония (1 — 55 мкс, 2 — 55 мкс). В — потенциал действия при одностороннем раздражении (1) и при раздражении (2) с частотой 30 имп/сек. (2) — ответ на добавление второй ветви (1-2) — метония (1 — 55 мкс, 2 — 55 мкс). В — потенциал действия при одностороннем раздражении (1) и при раздражении (2) с частотой 30 имп/сек. (2) — ответ на добавление второй ветви (1-2) — метония (1 — 55 мкс, 2 — 55 мкс).







лирующую роль в передаче импульсации через ганглий. Эти процессы легче обнаружить, применяя не однократное раздражение преганглионарных волокон, а частое их раздражение коротковременной серией стимулов. Кроме того, нужно предварительно заблокировать Н-холинергическую передачу в ганглии, поскольку амплитуда пика и следовой гиперполяризации значительно превышает амплитуду медленных постсинаптических потенциалов и они без блока Н-холинергической передачи почти незаметны.

Впервые медленные постсинаптические потенциалы были обнаружены в симпатическом ганглии черепахи при отведении от его поверхности

(Laporte, Lorente de No, 1950); позже их выявили в ганглиях млекопитающих (Eccles, 1952; Eccles, Libet, 1961) и амфибий (Tosaka, Libet, 1965; Koketsu, Nishi, 1967, и др.).

По мере уменьшения в кураризированном ганглии отрицательного локального потенциала, отводимого от поверхности ганглия (О-потенциала, которому соответствует внутриклеточно отводимый «быстрый» ВПСН), становятся заметными медленный положительный и поздний отрицательный потенциалы (П- и ПО-потенциалы). Им соответствуют отводимые внутриклеточно медленный ТПСН и медленный ВПСН. Медленные потенциалы, регистрируемые при отведении от кураризованного ганглия, показаны на рис. 8.

Возникновение П-потенциала блокируется атропином и дибенамином, т. е. блокаторами соответственно М-холинергической и адренергической пере-

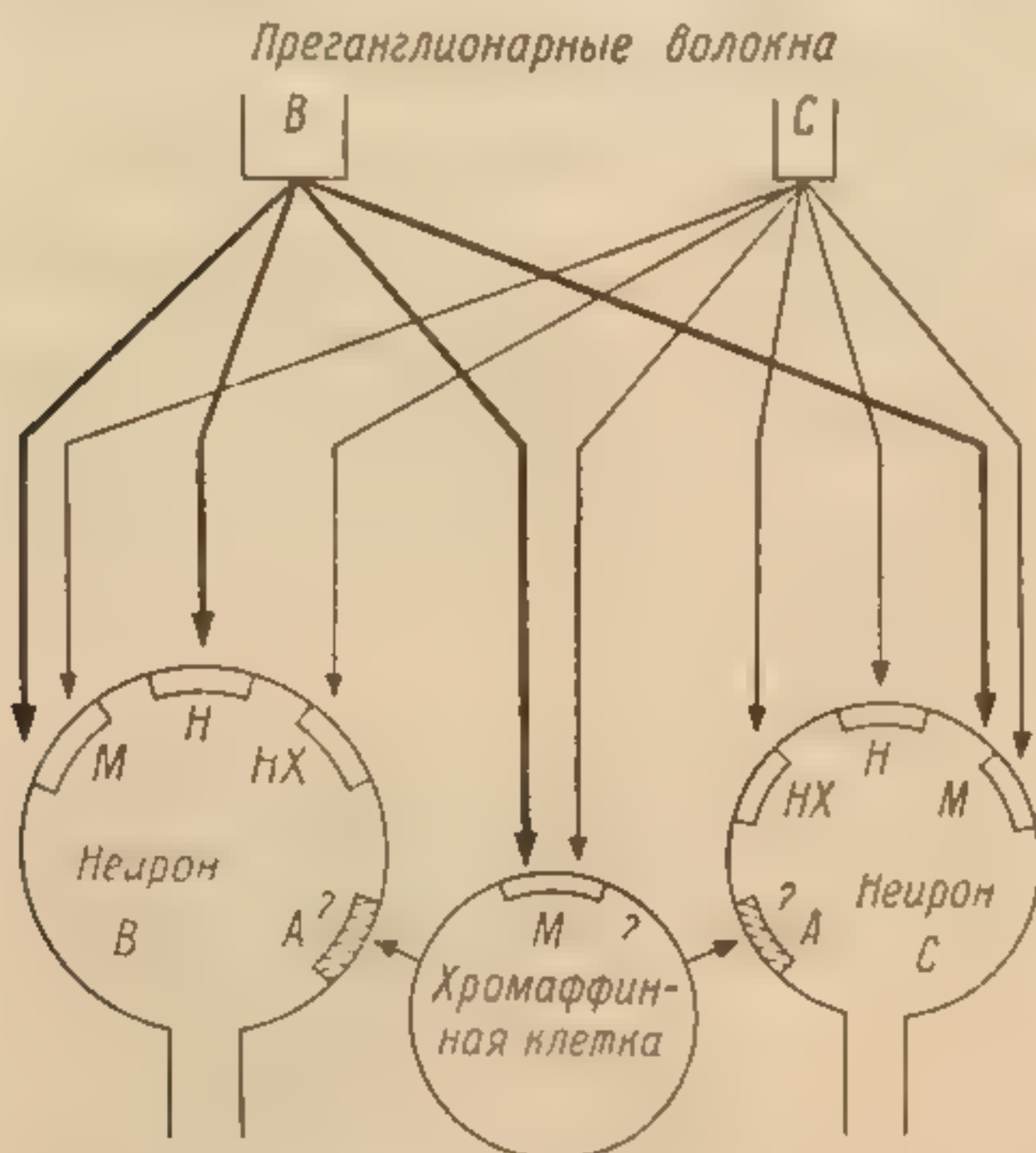


Рис. 10. Схема функциональных связей, обуславливающих возникновение О-, П-, ПО- и ДПО-потенциалов в симпатическом ганглии амфибии (Koketsu, 1969, с изменениями). Показаны преганглионарные волокна и нейроны группы В и С.

НХ — нехолинергический участок нейрона. Остальные обозначения те же, что на рис. 9.

дачи. Известно, что под влиянием адреналина в нейронах ганглия возникает слабая гиперполяризация. На основании всех этих наблюдений Экклс и Либет предложили гипотезу, согласно которой ацетилхолин, выделяемый преганглионарными волокнами, действует на М-холинорецепторы хромаффинных клеток ганглия, вследствие чего хромаффинные клетки выделяют адреналин, который и гиперполяризует мембрану нейронов ганглия, вызывая появление П-потенциала (Eccles, Libet, 1961). Эта гипотеза в общем подтверждается результатами исследований, проведенных на разных симпатических ганглиях, хотя участие хромаффинных клеток не доказано пока экспериментально (Koketsu, 1969).

Возникновение ПО-потенциала связывают с М-холинергической передачей с преганглионарных волокон на нейроны ганглия, так как этот потенциал легко блокируется атропином. Схема, иллюстрирующая функциональные связи в ганглии млекопитающего, при помощи которых возникают медленные и быстрые потенциалы, показана на рис. 9.

В симпатических ганглиях амфибий также обнаружены П- и ПО-потенциалы; кроме них, здесь выявлен длительный положительный потенциал (ДПО-потенциал). Соответствующий этому потенциалу внутри-



клеточный поздний медленный ВПСР в отличие от медленного ВПСР не устраняется атропином. Никотин также не оказывает на него влияния, поэтому предположили, что этот потенциал отражает нехолинергическую передачу в нейронах ганглия амфибии (Nishi, Koketsu, 1968).

Интересно, что при вызове в ганглии амфибии П- и ПО-потенциалов наблюдается конвергенция преганглионарных волокон типа В и С на нейронах обоих типов — В и С. ДПО-потенциал же возникает в нейронах обоих типов лишь при стимуляции преганглионарных волокон типа С. Предполагаемые функциональные связи, обуславливающие появление этих медленных, а также быстрых потенциалов в ганглии амфибии, показаны на рис. 10.

П-потенциал и медленный ТПСР. На рис. 11 показаны

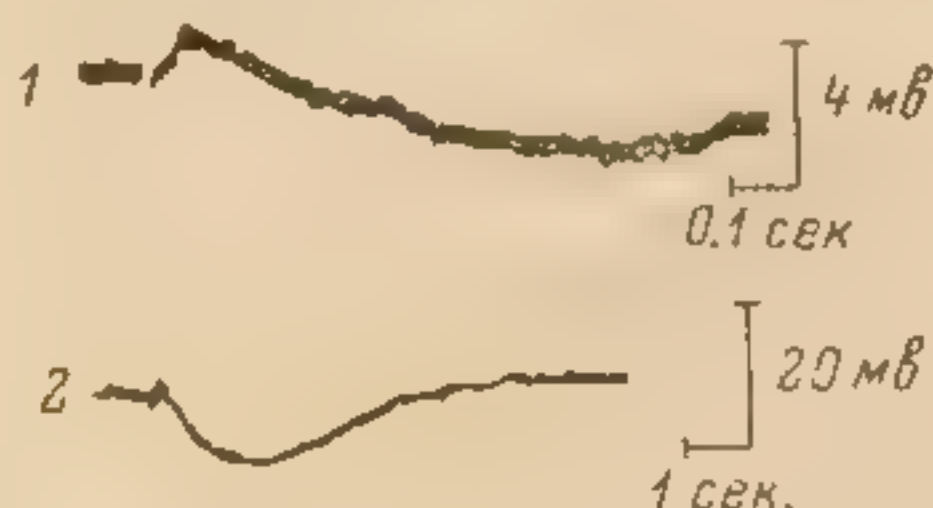


Рис. 11. Ответы нейрона симпатического ганглия лягушки на одностороннее (1) или ритмическое (2) — 10 имп./сек. в течение 1 сек. — раздражение преганглионарных волокон группы С. Ганглий обработан дигидро-β-эритронидином (2 мкг/мл). Внутриклеточное отведение. (Tosaka et al., 1968).

медленные ТПСР (в 1 — перед ТПСР возникает ВПСР), полученные при внутриклеточном отведении от нейронов симпатического ганглия лягушки. Синаптическая задержка здесь довольно велика — около 35 мсек. (Libet, 1967).

Медленный ТПСР по своему ионному механизму существенно отличается от хорошо известных «быстрых» ТПСР, возникающих в центральных нейронах. Амплитуда П-потенциала увеличивается при гиперполяризации мембраны и уменьшается при ее деполяризации, как показано на рис. 12. Из рисунка видно, что поведение П-потенциала прямо противоположно поведению следового положительного потенциала ганглия, возникающего, как будет показано ниже, вследствие повышения проницаемости мембраны к ионам калия. Замена хлора в наружном растворе глутаматом не влияет на амплитуду П-потенциала. Следовательно, в период развития П-потенциала не возникает характерного для других тормозных синапсов повышения проницаемости мембраны для ионов калия

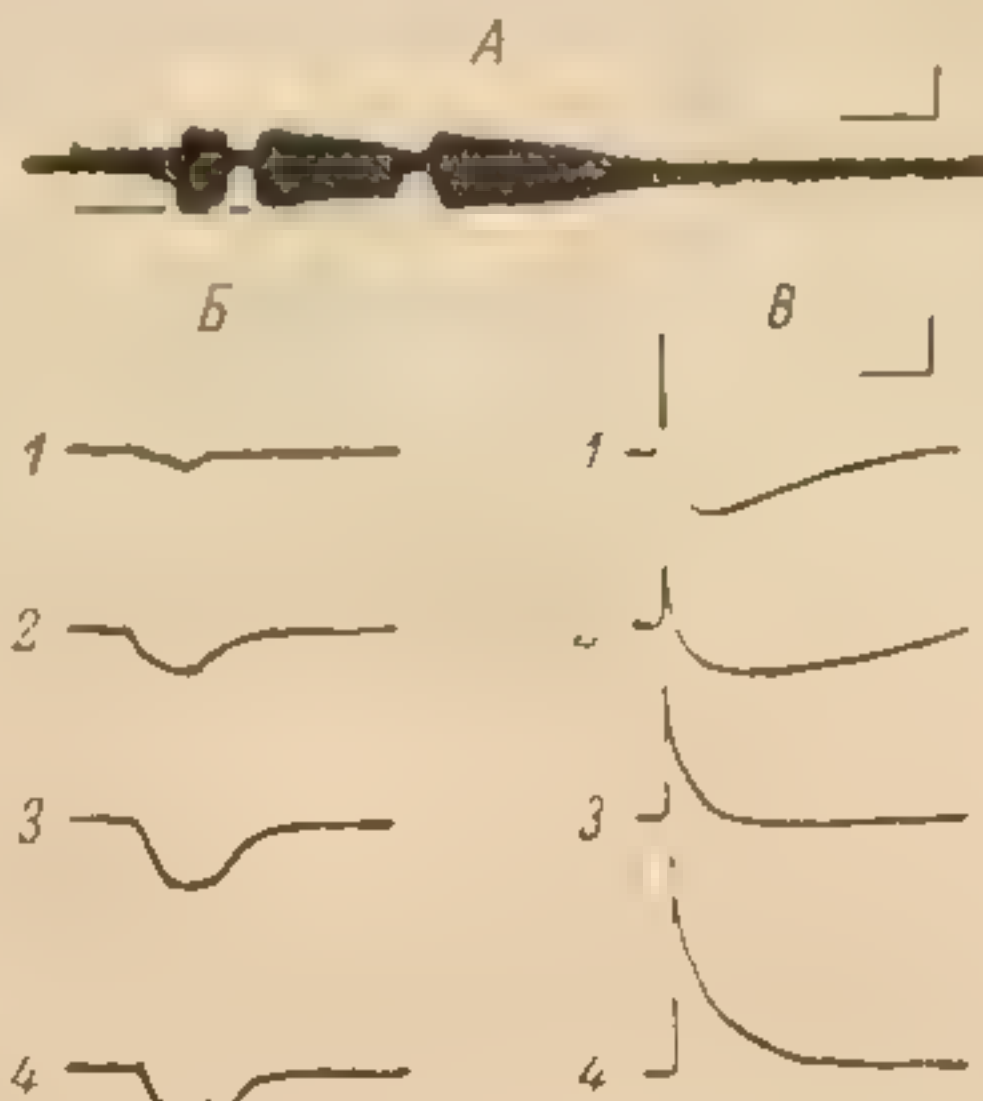


Рис. 12. Тормозящий эффект и гиперполяризация, вызываемые ортодромной стимуляцией в симпатическом ганглии лягушки (Koketsu, Nishi, 1967).

А — разряды последствия, возникающие в никотинизированном ганглии после 20-секундной ортодромной стимуляции с частотой 10 имп./сек. на фоне этих разрядов дважды применена 4-секундная ортодромная стимуляция с той же частотой, вызвавшая торможение разрядов; периоды стимуляции отмечены горизонтальными линиями; отведение от постганглионарных волокон; Б — изменения П-потенциала (2), возникающего в ответ на 4-секундное раздражение преганглионарных В- и С-волокон с частотой 10 имп./сек. через 30 мин. после начала действия на ганглий никотином ( $5 \cdot 10^{-5}$  г/см<sup>3</sup>), под влиянием деполяризующего тока силой в  $3.6 \cdot 10^{-6}$  а (1) или гиперполяризующего тока силой в  $3.0 \cdot 10^{-6}$  а (3) и  $7.3 \cdot 10^{-6}$  а (4); отведение от ганглия методом сахарозного мостика. В — изменения потенциала действия (2), вызываемого одиночным раздражением преганглионарных В-волокон в ганглии (без влияния никотина), под влиянием деполяризующего (1) и гиперполяризующего тока (3—4); направление, сила тока и метод отведения — те же, что в Б. Видно, что под влиянием поляризующего тока П-потенциал изменяется противоположно следовой положительности. Калибровка: А — 40 мкВ, 20 сек.; Б, В — 2 мВ, 4 сек.



и хлора (Koketsu, Nishi, 1967). Прямое измерение проводимости мембраны при помощи пропускаемого через нее электрического тока также не обнаружило изменений проводимости при развитии П-потенциала (Kobayashi, Libet, 1968).

Есть основания рассматривать медленный ТПСИ как следствие выхода из клетки ионов натрия под влиянием работы электрогенного натриевого насоса. В пользу этого свидетельствуют результаты опытов, в которых метаболический ингибитор строфантин или понижение температуры уменьшали П-потенциал, а обогащение нейронов ганглия натрием увеличивало его (Koketsu, Nishi, 1967; Иванов, Скок, 1970, и др.).

Большой интерес представляет выяснение вопроса, сопровождается ли медленный ТПСИ торможением синаптической передачи в ганглии.

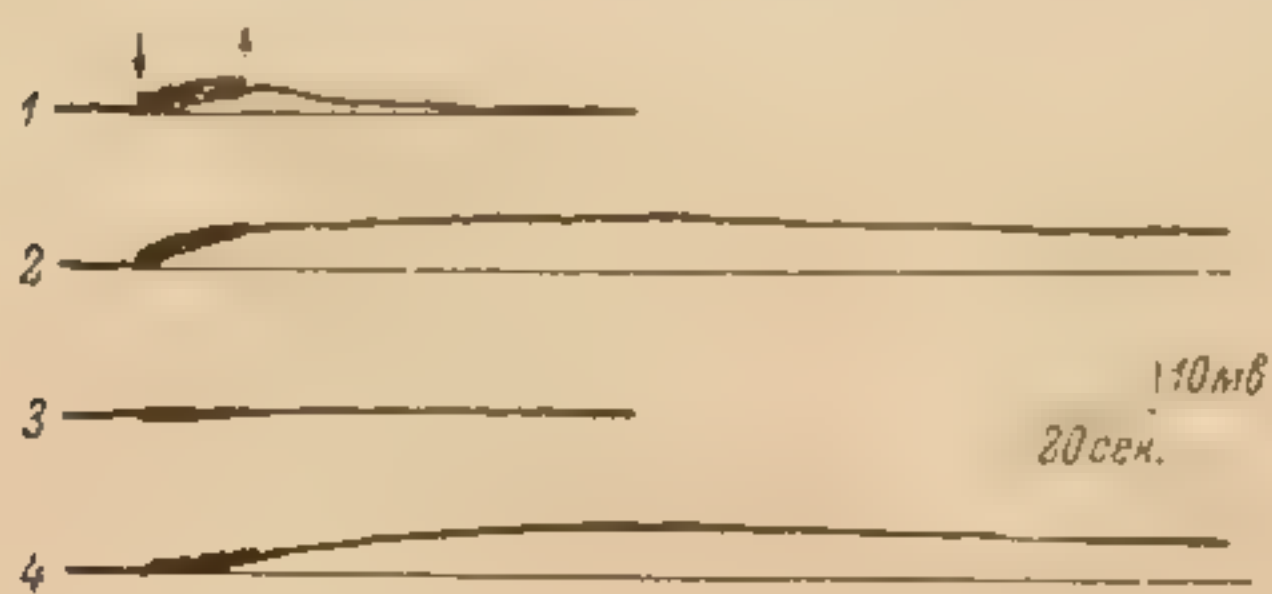


Рис. 13. Влияние атропина на медленные ВПСИ нейрона изолированного симпатического ганглия лягушки. (Nishi, Koketsu, 1968).

Ответы нейрона (типа В) при внутриклеточном отведении на раздражение с частотой 10 имп./сек. в течение 20 сек. (отмечено стрелками) преганглионарных волокон группы В (1, 3) и групп В и С (2, 4) после блока передачи никотином (0.12 ммоль). 1, 2 — до, 3, 4 — через 10 мин. после начала действия атропина (0.014 ммоль).

П О - потенциал и медленный В П С П. Медленный ВПСИ показан на рис. 13. Его синаптическая задержка составляет 200—300 мсек., и, вызванный серией ортодромных стимулов, он длится много секунд (Libet, 1967). Полагают, что столь длительная синаптическая задержка обусловлена большим расстоянием между пресинаптическим окончанием и нейроном ганглия. Развитие медленного ВПСИ может сопровождаться возникновением разрядов пейрона (Takeshiga, Volle, 1962; Nishi, Koketsu, 1968); однако это не означает, что в естественных условиях медленный ВПСИ генерирует разряды, так как для достижения им достаточной для этого величины необходима довольно частая импульсация преганглионарных волокон и неизвестно, происходит ли она в естественных условиях.

Как видно из рис. 13, поздняя часть медленного ВПСИ устойчива к атропинизации и представляет собой поздний медленный ВПСИ, который длится несколько минут. Полные механизмы медленных ВПСИ выяснены пока недостаточно.

#### Генерация пика в нейронах ганглиев

В симпатических ганглиях млекопитающих пороговая для генерации пика амплитуда ВПСИ составляет 8—25 мВ, что несколько больше, чем в мотонейронах спинного мозга или в нейронах коры головного мозга. Амплитуда пика — 55—96 мВ, длительность его — 1.5—3.0 мсек. (Eccles, 1955, и др.). Как видно из рис. 7, В, на восходящей части ортодромно переходу ВПСИ в пик; только у немногих нейронов по два изгиба. Наличие лишь одного изгиба позволило предположить, что в большинстве

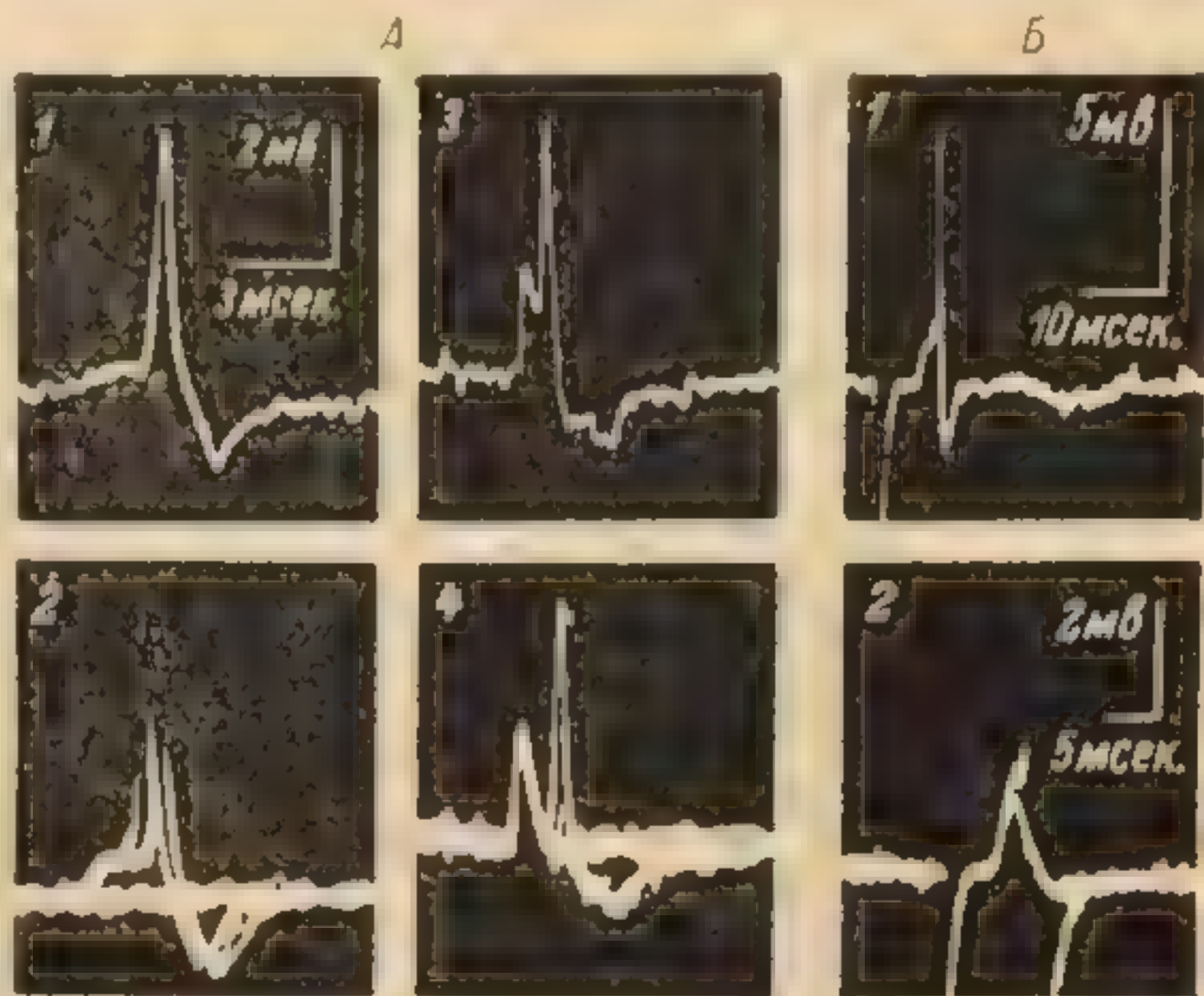


нейронов симпатического ганглия млекопитающего, в отличие от мотонейронов спинного мозга, возбуждению сомы при ортодромном возбуждении не предшествует возбуждение начального сегмента аксона. Доказательством этого служат также результаты внеклеточного отведения от одиночных нейронов ганглия. На рис. 14 показаны ответы двух нейронов на орто- и одного из них на антидромное возбуждение. Видно, что при антидромном возбуждении двуфазному положительно-отрицательному пику (соответствующему внутриклеточному пику) предшествует положительный компонент, отсутствующий в ортодромном ответе (по-видимому, это НС-компонент).

Пик, регистрируемый при внутриклеточном отведении, сопровождается следовой ги-

Рис. 14. Орто- (А, 1, 2; Б, 1, 2) и антидромные (А, 3, 4) ответы одиночных нейронов верхнего шейного ганглия кошки при внеклеточном отведении.

А — ответы одного нейрона; Б — ответы другого нейрона. А, 1, 3 и Б, 1 — ответы на одиночное раздражение; А, 2, 4 и Б, 2 — ответы на ритмическое раздражение (каждая осциллограмма — ряд пробегов луча с частотой 15 имп./сек., с такой же частотой накладываются одиночные раздражения). В А, 2 и Б, 2 раздражение пороговое, в остальных случаях — сверхпороговое.



перполяризацией, которая у разных нейронов верхнего шейного ганглия кошки длится от 10 до 280 мсек. и амплитуда которой здесь составляет в среднем около 20% амплитуды пика (Скок, 1970). Потенциал равновесия для следовой гиперполяризации соответствует калиевому потенциалу равновесия, на основании чего полагают, что она вызывается повышением проницаемости мембраны к калию (Nishi, Koketsu, 1960; Kosterlitz et al., 1968; см. рис. 12).

В некоторых центральных нейронах, например в мотонейронах спинного мозга и в пирамидных нейронах, помимо истинной следовой гиперполяризации возникает первичная гиперполяризация, вызываемая посредством аксонных коллатералей соседних нейронов и связанная с обратным торможением нейрона. Специальные опыты показали, что антидромное возбуждение одних нейронов ганглия млекопитающего не сопровождается возникновением первичной гиперполяризации в нейронах, соседних с возбужденным нейроном, на основании чего был сделан вывод об отсутствии здесь возвратного торможения (Скок, 1970).

#### Синаптическая передача в ганглиях при их естественной активности

Все описанные выше закономерности синаптической передачи были установлены в опытах с применением искусственной стимуляции преганглионарных волокон. Такая стимуляция неизбежно активирует сразу многие преганглионарные волокна, конвергирующие на одном нейроне. Это мешает выявить особенности действия на нейрон разных групп преганглионарных волокон и делает необходимым исследование синаптической передачи в ганглиях в условиях их естественной активности.

Изучение такой активности показало, что преганглионарная импульсация поступает в ганглии млекопитающих в довольно низком ритме: каждое преганглионарное волокно разряжается с частотой в среднем



1—2 имп./сек., причем такая импульсация в состоянии относительного покоя — тоническая импульсация — свойственна лишь 21% из всех преганглионарных нейронов. Группы разрядов обычно синхронизованы с дыханием, реже — с пульсом. Рефлекторное возбуждение симпатической нервной системы приводит к учащению импульсации и к появлению ее в «молчащих» нейронах (Iggo, Vogt, 1960; Polosa, 1968).

Внутриклеточное отведение от нейронов верхнего шейного ганглия кролика и кошки показало (Миргородский, Скок, 1969, 1970), что в тонически активных нейронах ганглия постоянно возникают ВПСП и пики,

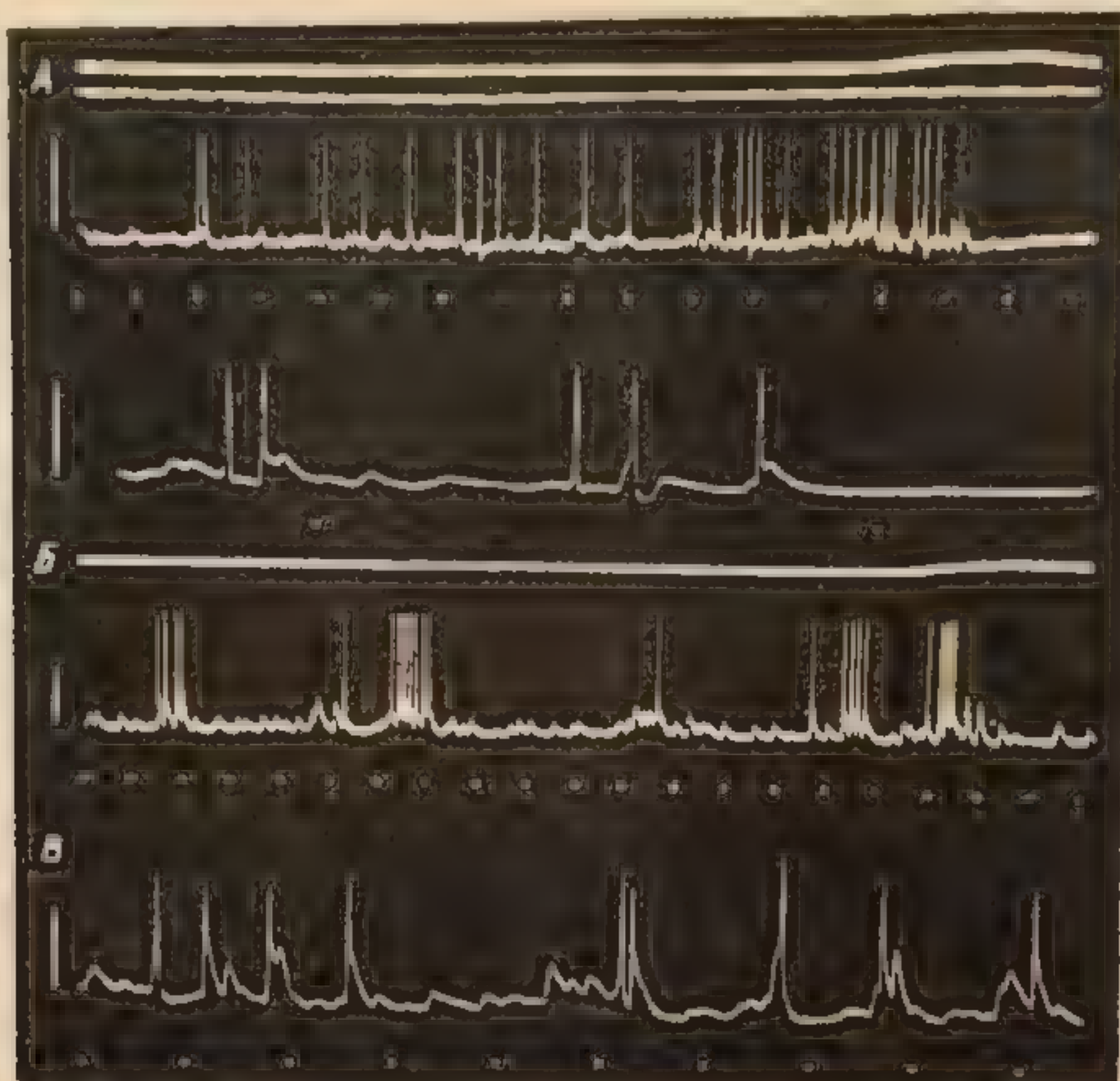


Рис. 15. Внутриклеточные потенциалы трех тонически активных нейронов (А, В и В) верхнего шейного ганглия кролика.

Сверху вниз: А, верхняя запись — дыхание, кровяное давление, внутриклеточные потенциалы; нижняя запись — внутриклеточные потенциалы; В — дыхание, внутриклеточные потенциалы; В — внутриклеточные потенциалы. Калибровка — 50 мВ, 0.5 сек.

группы которых приблизительно в половине всех нейронов синхронизованы с дыханием и лишь в незначительном их количестве — с пульсом. Средняя частота возникновения пиков здесь — 3.4 имп./сек., максимальная частота их в группе — 32 имп./сек.

На рис. 15 показана тоническая активность в трех нейронах, в одном из которых группы импульсов предшествуют вдоху (1), в другом же синхронизация их с дыханием отсутствует (2). При быстрой развертке луча видно, что каждый пик является результатом отдельного ВПСП, малые же ВПСП пиков не вызывают. По-видимому, каждый пик в нейроне ганглия вызывается синхронным разрядом нескольких преганглионарных волокон, хотя нельзя исключить возможность вызова пика и одним преганглионарным волокном, синапсы которого расположены близко к триггерной зоне нейрона. На осциллограммах видны два типа пиков — один с изгибом на восходящей части пика и со следовой гиперполяризацией, другой без изгиба и со следовой деполяризацией. Вторые вызываются



более сильным и длительным возбуждающим действием со стороны преганглионарных волокон, чем первые.

Поскольку известно, что на одном нейроне верхнего шейного ганглия могут конвергировать преганглионарные волокна различных групп, закономерен вопрос, принимают ли все эти группы одинаковое участие в вызове тонической импульсации нейрона или такая импульсация создается активностью лишь одной из групп преганглионарных волокон. Опыты с постепенным выключением влияния на нейрон преганглионарных волокон различных групп при помощи анодического блока проведе-

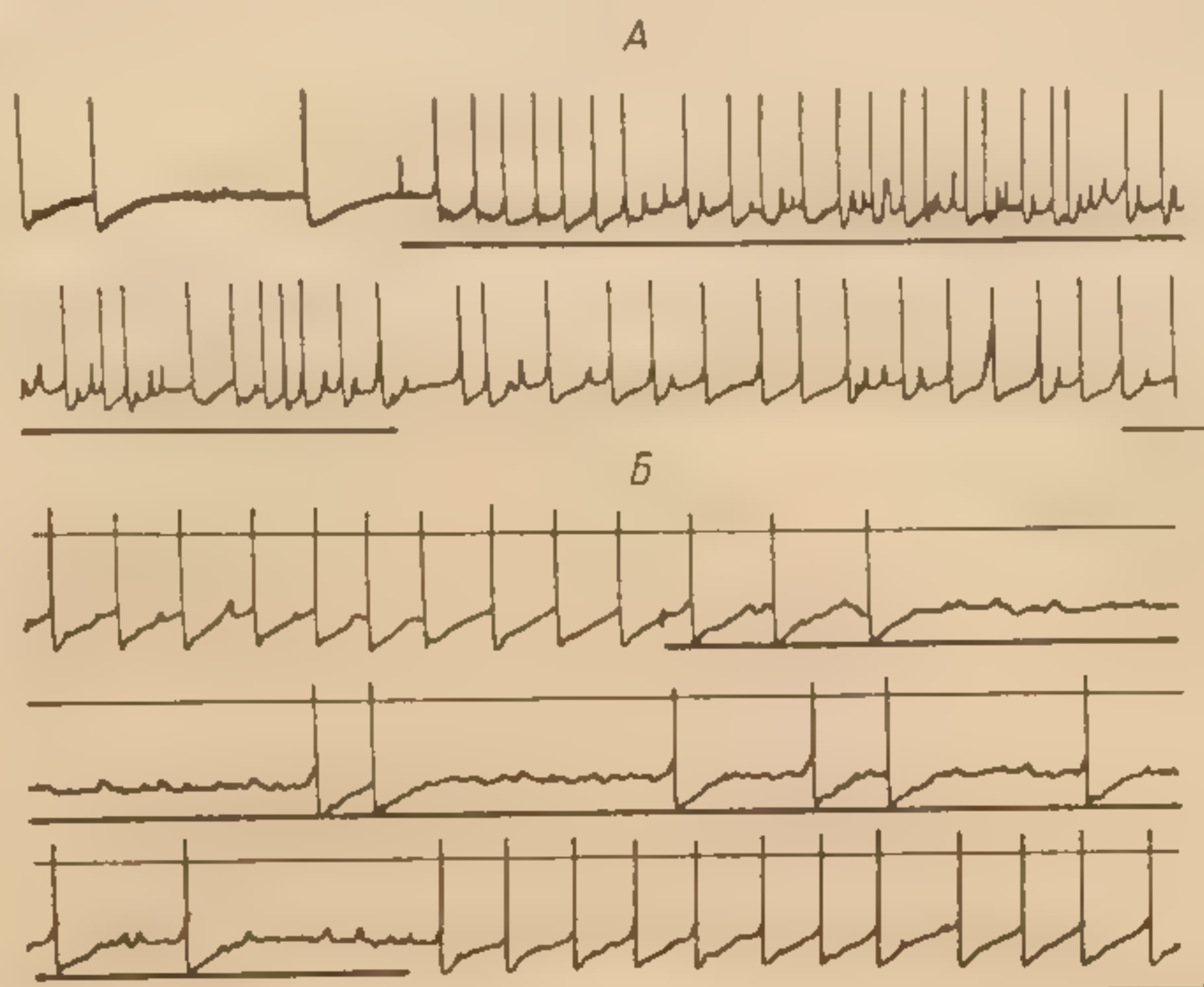


Рис. 16. Внутриклеточные потенциалы двух тонически активных нейронов цилиарного ганглия кошки, реагирующих на освещение глаза учащением (А) и урежением (Б) импульсации.

В каждой записи приведены лишь начало и конец. Перерыв в записи на А — 3,8 сек., на Б — 2 сек. (между средней и нижней записями). Калибровка — 50 мв, 0,2 сек.

ния в шейном симпатическом нерве показали, что в одних нейронах ганглия импульсация вызывается лишь низкопороговыми преганглионарными волокнами, а в других, кроме того, и высокопороговыми преганглионарными волокнами.

В отличие от симпатического верхнего шейного ганглия, в парасимпатическом цилиарном ганглии в тонически активных нейронах редко удается обнаружить «неэффективные» для вызова пиков ВПСР: обычно все ВПСР вызывают пики (Мельниченко, Скок, 1970).

Наблюдения за тонической импульсацией нейронов вегетативных ганглиев во время вегетативных рефлексов показали, что рефлекторное возбуждение нейронов выражается в учащении возникновения в них ВПСР и соответственно в учащении возникновения пиков. Пример рефлекторного возбуждения нейрона ганглия показан на рис. 16, А. Рефлекторное же торможение активности выражается в исчезновении больших ВПСР, способных генерировать пики, — см. рис. 16, Б.

Так как в нейронах децентрализованных ганглиев нельзя обнаружить ни тонической активности, ни ответов на рефлекторное возбуждение, то следует заключить, что эта активность и изменения ее при возбуждении ганглия вызваны исключительно преганглионарной импульсацией (речь идет лишь о ганглиях, в которых отсутствуют периферические



рефлекторные пути). Рефлекторное торможение активности ганглия обусловлено исключительно исчезновением преганглионарной импульсации, а не развитием торможения в самом ганглии, так как при этом не удается наблюдать гиперполяризацию мембраны нейрона, и прекращение его импульсации вызвано лишь прекращением преганглионарной активности, т. е. центральным торможением.

Сравнение нейронов вегетативных ганглиев с другими нейронами тех же животных показывает, что между ними нет существенных различий в таких свойствах мембраны, как потенциал покоя, специфическое сопротивление и емкость мембраны. По ряду свойств нейроны ганглиев стоят ближе к мотонейронам, чем к другим нейронам, что неудивительно, так как и те и другие передают возбуждение непосредственно эффекторным органам, а не другим нейронам. Однако у нейронов вегетативных ганглиев есть некоторые особенности, отличающие их и от мотонейронов, и от других центральных нейронов. Прежде всего это передача возбуждения при помощи ацетилхолина, который, как известно, не является передатчиком возбуждения у большинства центральных нейронов, но широко распространен как передатчик возбуждения в периферических нервно-мышечных синапсах. Далее следует отметить отсутствие здесь прямого торможения, подобного таковому у центральных нейронов, а также доступность синапса для ряда гуморальных влияний, от которых центральные нейроны защищены гемато-энцефалическим барьером. Эти свойства являются общими у синапсов симпатических ганглиев и нервно-мышечных синапсов. Таким образом, синапсы вегетативных ганглиев занимают в этом отношении как бы промежуточное положение между синапсами центральных нейронов и соматическими нервно-мышечными синапсами.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бабминдра В. П., Дьячкова Л. Н. — Цитология, 1968, 10, 413.  
 Булыгин И. А. Замыкательная и рецепторная функция вегетативных ганглиев. Минск, 1964.  
 Булыгин И. А., Соколовский О. Э. — ДАН БССР, 1967, 11, 1122.  
 Веренинов А. А. — В кн.: Руководство по цитологии, 2. М.—Л., 1966, 23.  
 Иванов А. Я., Скок В. И. — Нейрофизиология, 1970, 2, 216.  
 Кибяков А. В. — Физиол. журнал СССР, 1936, 21, 698.  
 Майоров В. Н. — В сб.: Морфология путей и связей центральной нервной системы, М.—Л., 1965, 87.  
 Мельниченко Л. В., Скок В. И. — Нейрофизиология, 1969, 1, 101.  
 Мельниченко Л. В., Скок В. И. (Melnitschenko L. V., Skok V. I.) — Brain Res., 1970, 23, 277.  
 Миргородский В. Н., Скок В. И. (Mirgorodsky V. N., Skok V. I.) — Brain Res., 1969, 15, 570.  
 Миргородский В. Н., Скок В. И. (Mirgorodsky V. N., Skok V. I.) — Brain Res., 1970, 22, 262.  
 Селивра А. И., Шиллинг Н. В. — В сб.: Адреналин и порадреналин, М., 1964, 70.  
 Сергиевский М. В. Периферические или местные рефлексы. М., 1964.  
 Скок В. И. — Физиол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 147.  
 Скок В. И. — Биофизика, 1965а, 10, 1030.  
 Скок В. И. — Физиол. журн. АН УРСР, 1965б, 11, 723.  
 Скок В. И. — Физиол. журн. СССР, 1967, 53, 535; то же: Neurosci. Translations, 1967—1968, 1, 40.  
 Скок В. И. Физиология вегетативных ганглиев. Л., 1970.  
 Скок В. И., Савич В. Л. — В сб.: Синаптические процессы, Киев, 1968, 109.  
 Сыромятников А. В., Скок В. И. — Физиол. журн. СССР, 1969, 54, 1163.  
 Топчиева Е. П. — Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 1231.  
 Черниговский В. Н. Труды ВМА, Л., 1944, 4, 97.  
 Шевелева В. С. Межнейронная передача возбуждения в симпатических ганглиях, Л., 1961.  
 Vannister J., Scrase M. — J. Physiol., London, 1950, 111, 437.



- Birks R., MacIntosh F. — *Can. J. Biochem. Physiol.*, 1961, 39, 787.
- Blackman J., Ginsborg B., Ray C. — *J. Physiol.*, London, 1963a, 167, 353.
- Blackman J., Ginsborg B., Ray C. — *J. Physiol.*, London, 1963b, 167, 402.
- Blackman J., Purves R. — *J. Physiol.*, London, 1969, 203, 173.
- Bronk D. — *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 380.
- Brown G., Pascoe J. — *J. Physiol.*, London, 1952, 118, 113.
- Bülbring E., Burn J. — *J. Physiol.*, London, 1942, 101, 289.
- Collier B., MacIntosh F. — *Canad. J. Physiol. pharmacol.*, 1969, 47, 127.
- Couteaux R., Taxi J. — *Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.*, 1952, 41, 352.
- De Castro F. — *Arch. Intern. Physiol.*, 1951, 59, 479.
- Eccles J. — *J. Physiol.*, London, 1935, 85, 179.
- Eccles J. *The Physiology of Nerve Cell*. Johns Hopkins Press, Baltimore, 1957.
- Eccles J. *The Physiology of Synapses*. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964.
- Eccles R. — *J. Physiol.*, London, 1952, 117, 196.
- Eccles R. — *J. Physiol.*, London, 1955, 130, 572.
- Eccles R., Libet B. — *J. Physiol.*, London, 1961, 157, 484.
- Elfvig L. — *J. Ultrastruct. Res.*, 1963, 8, 441.
- Erulkar S., Woodward J. — *J. Physiol.*, London, 1968, 199, 189.
- Feldberg W. — *J. Physiol.*, London, 1943, 101, 432.
- Feldberg W., Gaddum J. — *J. Physiol.*, London, 1934, 81, 305.
- Glenner G., Burtner H., Brown G. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1957, 5, 591.
- Grundfest H. — In: *Unfinished Tasks in the Behavioral Sciences*. Williams Wilkin Comp., 1963, 67.
- Hamberger B., Norberg K. — *Acta Physiol. Scand.*, 1965, 65, 235.
- Hamberger B., Norberg K., Sjöqvist F. — *Life Sci.*, 1963, 9, 659.
- Hess A., Pilar G., Woakly J. — *J. Physiol.*, London, 1969, 202, 339.
- Hillarp N. — In: *Handbook of Physiol. Sect. I. Neurophysiology*, 2, Washington, 1960, 979.
- Huber G. — *J. Morphol.*, 1899, 16, 27.
- Iggo A., Vogt M. — *J. Physiol.*, London, 1960, 150, 114.
- Kobayashi H., Libet B. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1968, 60, 1304.
- Koelle G. — *J. Pharmacol.*, 1962, 14, 65.
- Koelle G., Valk A. de T. — *J. Physiol.*, London, 1954, 126, 434.
- Koketsu K. — *Fed. Proc.*, 1969, 28, 101.
- Koketsu K., Nishi S. — *Life Sci.*, 1967, 6, 1827.
- Koketsu K., Nishi S. — *J. Physiol.*, London, 1968, 196, 293.
- Kosterlitz H., Lees G., Wallis D. — *J. Physiol.*, London, 1968, 195, 39.
- Kuntz A. — *Comp. Neurol.*, 1938, 69, 1.
- Langley J. — *J. Physiol.*, London, 1889, 25, 363.
- Laporte Y., Lorente de No R. — *J. Cell Comp. Physiol.*, 1950, 35, Suppl. 2, 61.
- Libet B. — In: *Studies in Physiology*. Springer-Verlag, Berlin, 1965a, 160.
- Libet B. — *J. Physiol.*, London, 1965b, 174, 1.
- Libet B. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 494.
- MacIntosh F. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1963, 41, 2553.
- Marrazzi A. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, 127, 738.
- Martin A., Pillar G. — *J. Physiol.*, London, 1963a, 168, 443.
- Martin A., Pillar G. — *J. Physiol.*, London, 1963b, 168, 464.
- Muralt A. *Die Signalübermittlung in Nerven*. Basel, 1946.
- Nishi S., Koketsu K. — *J. Cell Comp. Physiol.*, 1960, 55, 15.
- Nishi S., Koketsu K. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 109.
- Nishi S., Koketsu K., Soeda H. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 114.
- Norberg K., Sjöqvist F. — *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 743.
- Oscarsson O. — *Acta Physiol. Scand.*, 1955, 35, 153.
- Perry V., Sacchi O., Cassella C. — *Pflüg. Arch.*, 1970, 314, 40.
- Polosa C. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1968, 46, 887.
- Reinert H. — *J. Physiol.*, London, 1963, 167, 18.
- Takeshiga Ch., Volle R. — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1962, 138, 66.
- Taxi J. — *IV Intern. Congr. Neuropathol. Proc.*, 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, 197.
- Taxi J. — *Ann. Sci. Nat. Zool. Sci.*, 1965, 12, 413.
- Tosaka T., Chichibu S., Libet B. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 396.
- Tosaka T., Libet B. — *Abstr. XXIII Intern. Congr. Physiol. Sci.*, Tokyo, 1965, 386.
- Uchisano K. — *Jap. J. Physiol.*, 1964, 14, 210.
- Weil-Malherbe H., Axelrod J., Tomchick R. — *Science*, 1959, 129, 1226.
- Williams T., Palay S. — *Brain Res.*, 1969, 15, 17.
- Woodward J., Bianchi C., Erulkar S. — *J. Neurochem.*, 1969, 16, 289.



# ПРИРОДА И ОРГАНИЗАЦИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СПИННОМ МОЗГЕ

П. Г. Костюк

Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Результаты исследований спинного мозга сыграли огромную роль в развитии наших представлений о механизмах синаптической передачи в центральной нервной системе. Это связано в первую очередь с тем счастливым обстоятельством, что именно в спинном мозге расположена простейшая рефлекторная дуга, в которой нервному импульсу между моментом его входа в мозг в виде афферентной посылки и моментом выхода из него в виде эфферентной необходимо пройти всего одно синаптическое соединение. К тому же такая дуга, по не менее счастливой случайности, легко может быть возбуждена изолированно от других рефлекторных дуг — в связи с тем, что образующие ее афферентные волокна относятся к наиболее быстропроводящим в организме и соответственно обладают самым низким порогом электрического раздражения. Поэтому заслуги Реншоу (Renshaw, 1940) и Ллойда (Lloyd, 1941, 1943), которые первыми обнаружили эти возможности и провели первые точные измерения временного течения элементарных синаптических процессов в двигательной нервной клетке, исключительно велики.

Спинной мозг представил нам и первую возможность собственными глазами увидеть эти элементарные синаптические процессы благодаря осуществлению внутриклеточного отведения потенциалов двигательных нейронов (Brock et al., 1951; Woodbury, Patton, 1952). Как оказалось в дальнейшем, течение элементарных синаптических процессов и их ионные механизмы исключительно стереотипны в нейронах самых различных отделов центральной нервной системы и у различных типов животных, что сделало полученные на спинальных мотонейронах результаты еще более важными, имеющими универсальное значение для понимания механизмов функционирования всего мозга.

## Ионные механизмы синаптических процессов

Характеристики синаптических процессов, возникающих в двигательных нейронах спинного мозга, благодаря монографиям Экклса (Eccles, 1953, 1957, 1964) в настоящее время настолько хорошо известны, что вряд ли требуют повторного описания. Возбуждающий и тормозящий постсинаптические потенциалы (ВПСП и ТПСП), которые возникают в них при возбуждении афферентов группы Ia, представляют собой почти симметричные противоположные по знаку изменения мембранного потенциала со временем парастания 1—2 мсек. и периодом полуспада 3—5 мсек. Как расчетные данные, так и прямые измерения с помощью метода фиксации напряжения на мембране показывают, что такие изменения потенциала создаются более кратковременным трансмембранным током, обусловленным соответствующим повышением ионной проводимости субсинаптической мембраны. Повышение про-





водимости длится около 1 мсек; последующее течение постсинаптических потенциалов представляет собой уже пассивное перераспределение зарядов на мембране в соответствии с величиной ее емкости и сопротивления.

Определение качественных характеристик изменений ионной проводимости во время постсинаптического потенциала (ПСП), вызванного в мотонейронах возбуждением волокон группы Ia, также дало довольно четкие результаты. Для этого было использовано исследование зависимости ПСП от уровня потенциала покоя мотонейрона (определение так

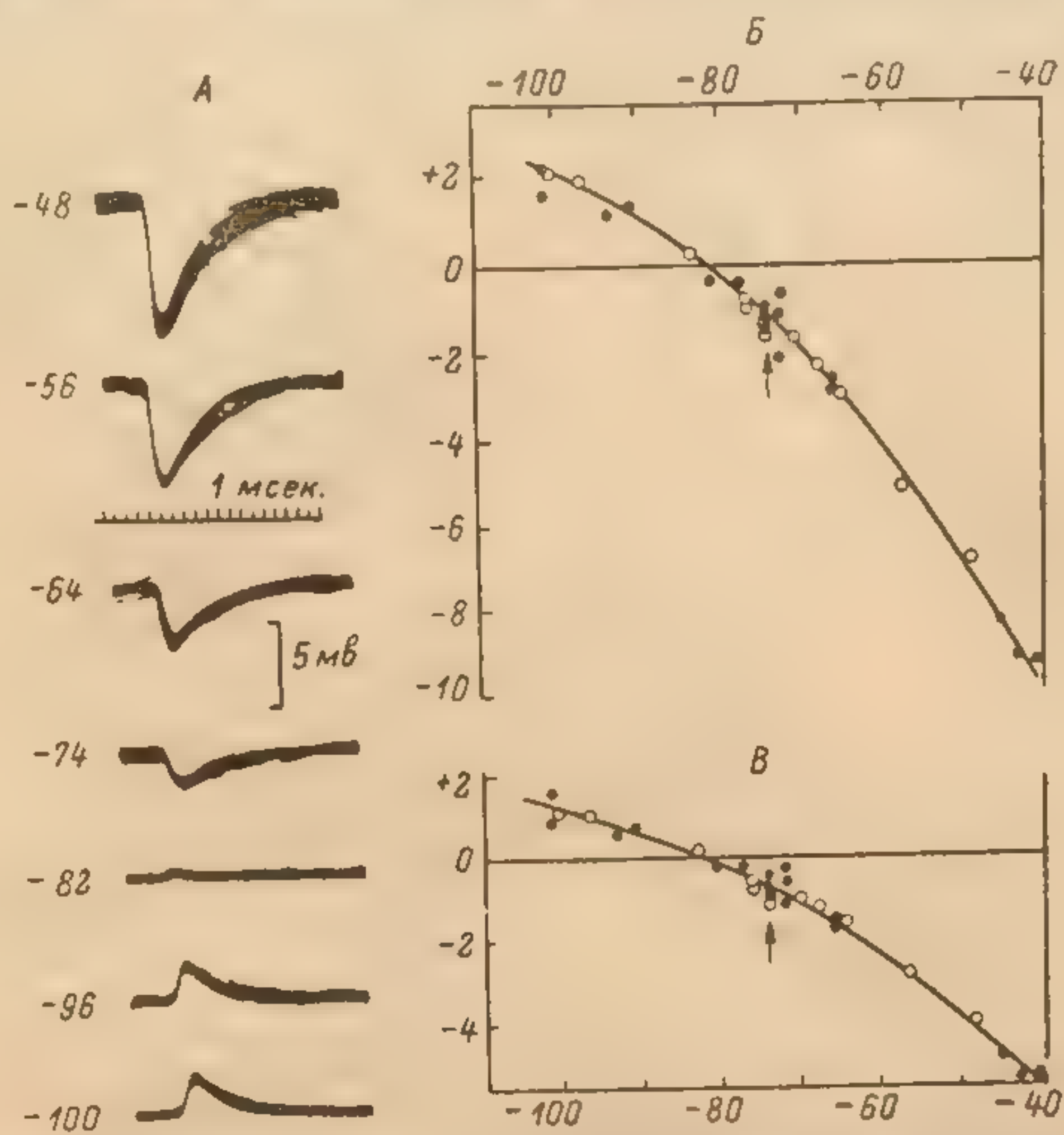


Рис. 1. Изменение знака тормозящего постсинаптического потенциала мотонейрона спинного мозга кошки при изменении уровня потенциала покоя. (Eccles, 1957).

А — примеры ТПСР при различных уровнях потенциала покоя (указанных слева возле каждой осциллограммы); Б и Б' — график зависимости амплитуды ТПСР от уровня потенциала покоя; ТПСР вызывался возбуждением афферентов группы Ia (Б) и антидромным возбуждением аксонов мотонейронов (Б').

называемого потенциала равновесия для ПСП) и изучение изменений ПСП, наступающих при искусственных нарушениях концентрационных градиентов ионов между протоплазмой клетки и внеклеточной средой (путем диффузионного или электрофоретического введения различных ионов внутрь исследуемой клетки через внутриклеточный микроэлектрод). Для ТПСР потенциал равновесия оказался смещенным от уровня потенциала покоя в отрицательном направлении примерно на 6 мВ (рис. 1).

Если бы мы точно знали концентрационные градиенты основных неорганических ионов в двигательном нейроне и, следовательно, могли подсчитать потенциалы равновесия для этих ионов, то на основании этих данных можно было бы сделать определенный вывод о природе лежащих в основе ТПСР изменений ионной проницаемости. Однако можно лишь косвенно полагать, что потенциал равновесия для ионов калия сдвинут примерно на 20 мВ в отрицательную сторону по сравнению с уровнем



потенциала покоя (судя по максимальной величине следовой гиперполяризации после потенциала действия). Поскольку в условиях нормальной величины потенциала покоя тормозящее действие сопровождается заметной гиперполяризацией мембраны, участие в ее создании изменений не только анионной, но и катионной проницаемости постсинаптической мембраны является весьма вероятным.

Сопоставление таких предположений с данными опытов по искусственному изменению концентрационных градиентов оказалось не во всех случаях одинаково легким. Наиболее четкие результаты получены при изучении влияния на ТПСП изменений анионных градиентов. Первоначально было обнаружено (Coombs et al., 1955a), что ТПСП чрезвычайно быстро

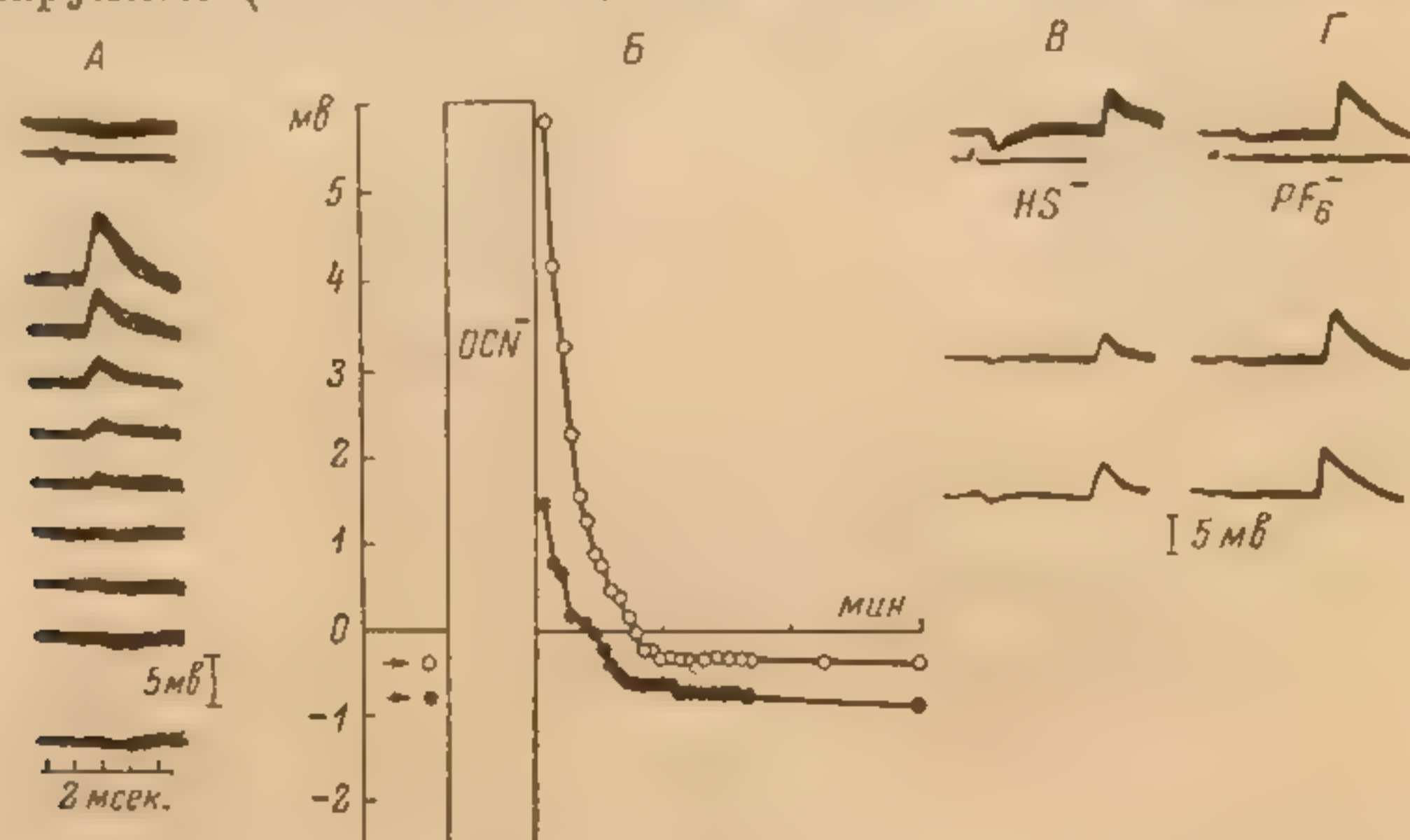


Рис. 2. Влияние внутриклеточной электрофоретической инъекции различных ионов на ТПСП мотонейронов спинного мозга кошки. (Ito et al., 1962).

А — примеры изменения ТПСП после инъекции  $\text{OCN}^-$ , верхняя осциллограмма получена до введения, последующие — через каждые 10 сек. после введения; Б — графическое изображение тех же результатов при двух инъекциях в мотонейрон; В и Г — отсутствие влияний на ТПСП и ВПСП инъекции  $\text{HS}^-$  и  $\text{PF}_6^-$ . Верхние осциллограммы — до введения, последующие — после введения.

уменьшаются по амплитуде и вскоре превращаются из гиперполяризационных в деполаризационные при нахождении в клетке микроэлектрода, заполненного хлористым натрием или калием. Такой эффект отсутствует, если микроэлектрод заполнен раствором сернистых солей, и усиливается при пропускании через микроэлектрод гиперполяризующего тока. Следовательно, он вызван поступлением ионов хлора внутрь клетки и изменением хлорного концентрационного градиента. Таким образом, повышение проницаемости постсинаптической мембраны для ионов хлора является несомненно существенным фактором в механизме генерации ТПСП.

Получение указанных данных позволило использовать аналогичный метод для примерной оценки размеров тех пор в постсинаптической мембране, которые обеспечивают повышение ее анионной проницаемости (Araki et al., 1961; Ito et al., 1962). Исследование влияния на ТПСП (пример см. на рис. 2) позволило составить шкалу относительных диаметров анионов, способных или неспособных проходить через активированную постсинаптическую мембрану. Оказалось, что такой способностью не превышает гидратированный радиус катиона калия более чем в 1.24 раза. Из этого правила существуют, правда, небольшие исключения: ион  $\text{HS}^-$  не вызывает изменений ТПСП, хотя его размер соответствует размерам других анионов, весьма эффективных в этом отношении, в то



время как ион  $\text{HCO}_2^-$ , обладая значительным гидратированным радиусом, активно влияет на ТПСП (рис. 3). По-видимому, наличие таких исключений не может быть причиной для отклонения гипотезы о том, что при генерации ТПСП происходит раскрытие в постсинаптической мембране пор определенного диаметра, проходимых для анионов, и движение последних через них обеспечивается соответствующими концентрационными градиентами. Так, для объяснения аномального поведения ионов  $\text{HS}^-$  можно предположить, что эти ионы не могут существовать в свобод-

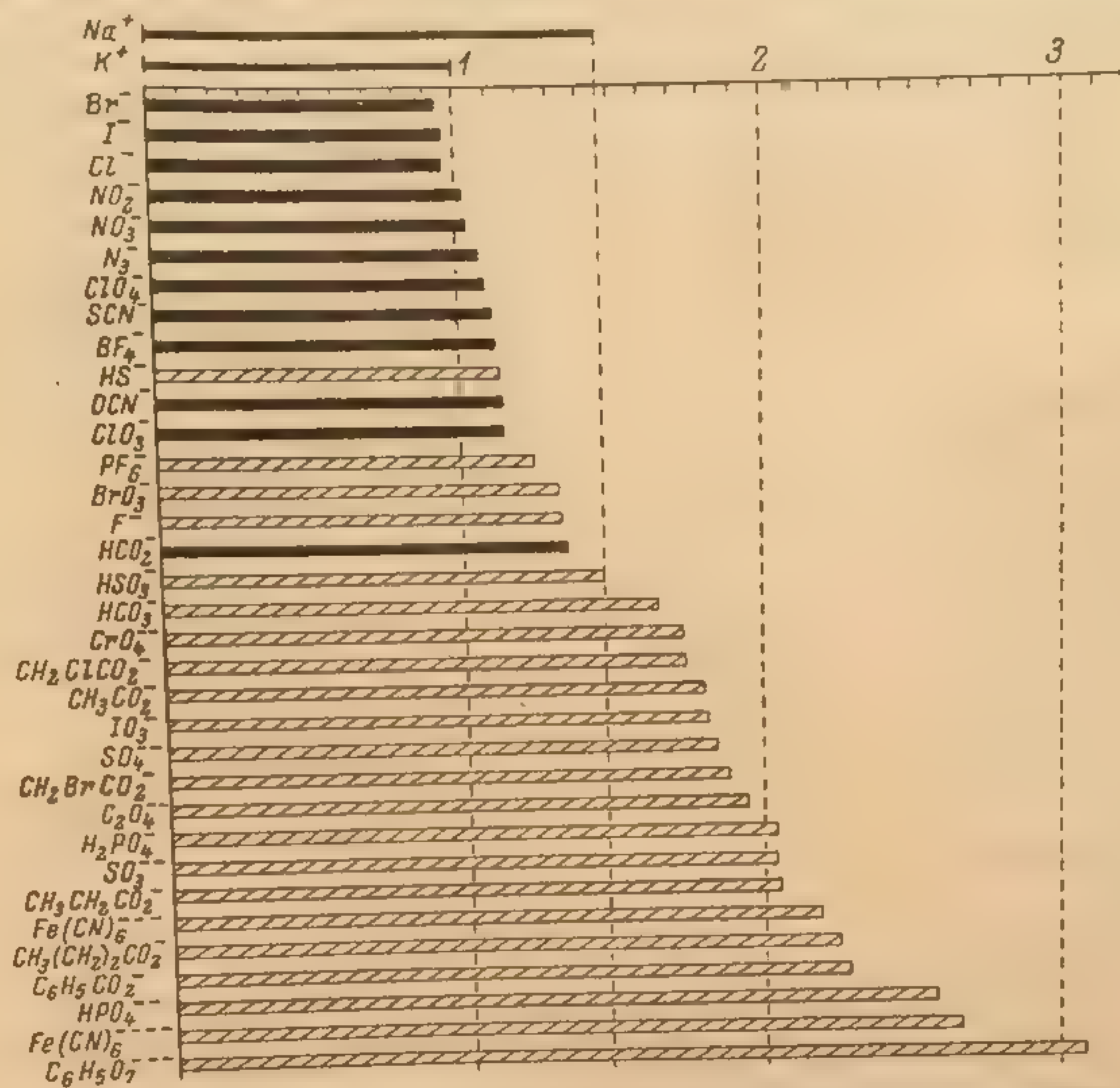


Рис. 3. Корреляция между размерами ионов в водном растворе и влиянием их инъекции на ТПСП мотонейронов кошки. (Ito et al., 1962).

Длина полосок соответствует относительным размерам ионов, вычисленным на основании предельной электропроводности в воде. Черные полоски — анионы, превращающие ТПСП в деполяризационную реакцию, заштрихованные полоски — неэффективные анионы. Размеры гидратированных ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  показаны над шкалой.

ном виде в протоплазме клетки, так как связываются протеинами и поэтому не создают трансмембранного концентрационного градиента. Что же касается форматных ионов, то возможно, что либо они имеют эллипсоидную форму и поэтому могут все же проходить через открывающиеся отверстия своим меньшим диаметром, либо просто данные об их гидратированном радиусе, полученные на основании измерения предельной электропроводности, не совсем точны для условий температуры тела животного.

Значительно сложнее оказалось решение вопроса о том, происходит ли во время генерации ТПСП также и повышение катионной проницаемости постсинаптической мембраны, в частности для катионов калия. Инъекция целого ряда катионов внутрь мотонейрона (калия, рубидия, цезия, лития) вызывает превращение гиперполяризационных ТПСП в деполяризационные (Araki et al., 1962). Соответствующий пример приведен на рис. 4. Такая неспецифичность действия скорее всего говорит о том,



что указанные изменения определяются не самими катионами, а неизбежным при электрофоретическом введении одновременным поступлением в клетку ионов хлора (в связи со значительной хлорной проницаемостью покоейшей клеточной мембраны). Неспецифичность действия таких инъекций на ТПСР вытекает также из того факта, что они приводят к одновременному изменению уровня потенциала покоя клетки, скорости нарастания или спада потенциала действия и амплитуды следовой гиперполяризации.

Определенные указания на роль катионов в генерации ТПСР могло бы дать сравнение стойкости вызываемых после их инъекции изменений

ТПСР. Если действие такой инъекции связано только с сопутствующим изменением внутриклеточной концентрации ионов хлора, оно должно было бы исчезать вскоре после прекращения инъекции в связи с тем, что избыточный хлор быстро проходит через клеточную мембрану. Если же измененная концентрация катиона играет специфическую роль, то ее действие, возможно, будет сохраняться дольше. Такие данные были получены уже в одной из первых в этом направлении работ Кумбса с со-

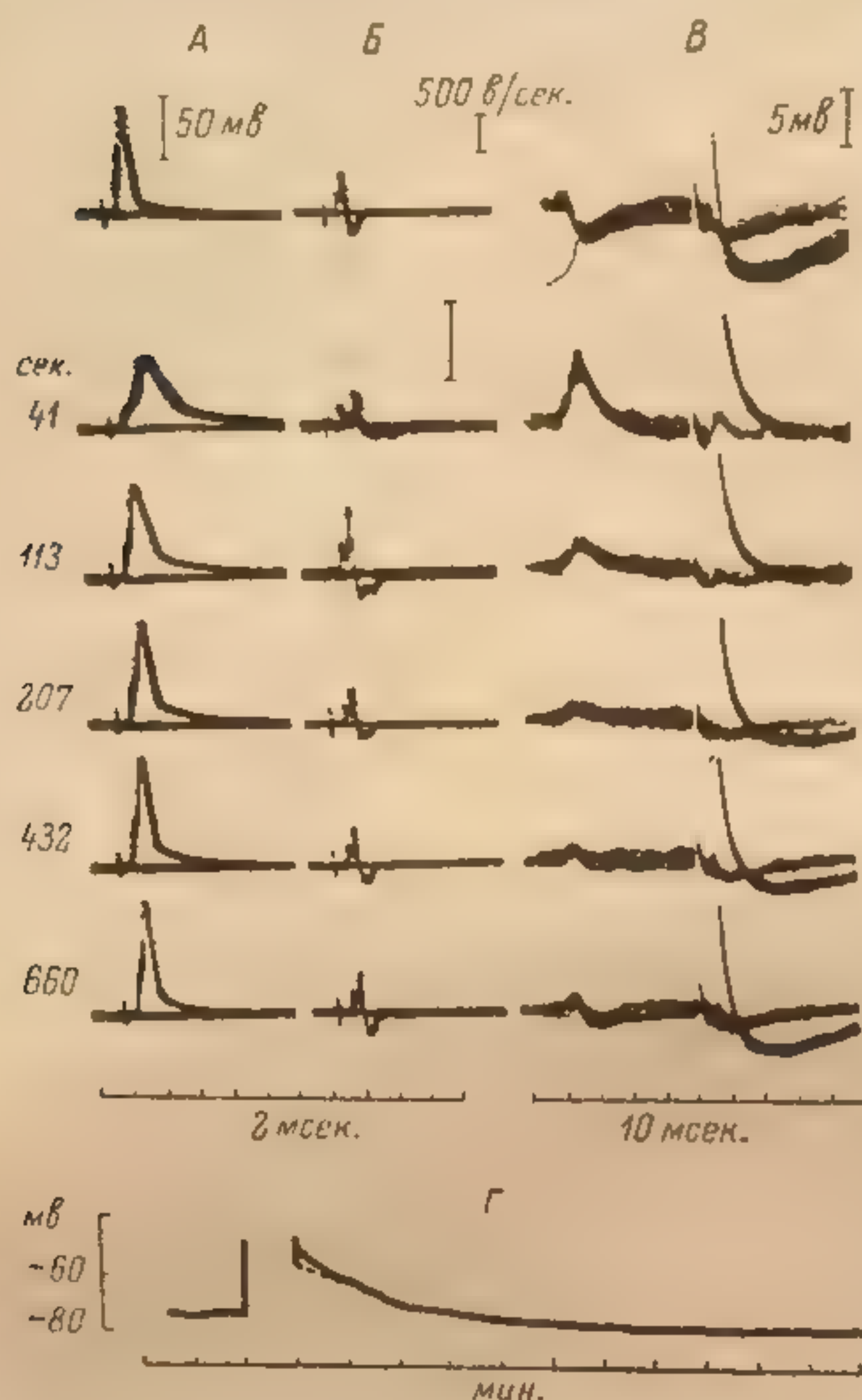


Рис. 4. Влияние внутриклеточной электрофоретической инъекции лития на потенциал покоя, потенциалы действия и постсинаптические потенциалы мотонейрона. (Araki et al., 1965).

Верхние осциллограммы получены до инъекции, последующие — в различные интервалы после инъекции. А и Б — изменения антидромного потенциала действия (Б — регистрация после дифференцирования); В — изменения ТПСР, вызванных ортодромной и антидромной волной; Г — изменения потенциала покоя.

авторами (Coombs et al., 1955a), когда они сравнивали изменения ТПСР после инъекций ионов, вызываемые пропусканием деполяризующего тока через внутриклеточные микроэлектроды, заполненные  $K_2SO_4$  и  $Na_2SO_4$ . Поскольку в случае  $Na_2SO_4$  восстановление первоначальной формы ТПСР происходило значительно медленнее, чем при  $K_2SO_4$ , возникало впечатление, что происходящее при этом замещение части внутриклеточного градиента действительно имеет существенное значение в процессе генерации ТПСР. Однако более тщательное рассмотрение этих результатов показало, что медленное восстановление изменений после внутриклеточной инъекции ионов натрия объясняется какими-то особыми механизмами. Кривые зависимости амплитуды ТПСР от уровня мембранного потенциала оказываются в этом случае аналогичными полученным после инъекции ионов хлора, но не такими, каких можно было бы ожидать в случае изменения калиевого градиента (Eccles et al., 1964a). Поэтому было высказано предположение, что при уменьшении внутриклеточной концентрации ионов калия (путем замещения их ионами натрия) проис-



ходит какой-то процесс, который замедляет выведение из клетки поступившего туда во время инъекции хлора. По поводу природы этого процесса пока были высказаны лишь крайне гипотетические предположения (Eccles et al., 1964b).

Таким образом, вопрос о роли изменений проницаемости постсинаптической мембраны к катионам во время генерации ТПСП остается открытым.

Сравнительно меньше изучены изменения ионной проницаемости постсинаптической мембраны при генерации в мотонейроне моносинаптических ВПСП. В ряде случаев удается обнаружить, что амплитуда таких ВПСП линейно изменяется в зависимости от изменения уровня потенциала покоя. При снижении потенциала покоя примерно до нуля ВПСП исчезают, а при извращении заряда мембраны сменяются гиперполяризационными колебаниями (Eccles, 1957). Это обстоятельство указывает на то, что в основе генерации ВПСП также лежит движение ионов через мембрану в направлении концентрационных градиентов. То, что потенциал равновесия для ВПСП оказывается близким к нулевому уровню потенциала покоя, может объясняться, очевидно, изменением проницаемости постсинаптической мембраны для ряда ионов — скорее всего для ионов натрия и калия, — напоминающим ее короткое замыкание.

Однако опыты с изменением внутриклеточной концентрации тех или иных ионов не привели к определенным заключениям относительно качественных характеристик изменений проницаемости в этом случае. Обычно изменения ВПСП развиваются только тогда, когда внутриклеточная инъекция существенно меняет потенциал покоя клетки. В противном случае амплитуда и временное течение ВПСП практически остаются прежними, хотя ТПСП и потенциалы действия в тех же клетках изменяются очень значительно (Coombs et al., 1955b).

Наиболее вероятной причиной этого может быть различная локализация тормозящих и возбуждающих синаптических окончаний на мотонейронах. Если тормозящие синапсы локализованы на соме клетки, а возбуждающие — на дендритных отростках, тогда слабая эффективность влияния внутриклеточной инъекции на ВПСП может объясняться невозможностью воспроизведения существенных изменений содержания ионов в таких отростках при использовании метода электрофоретического введения их через внутриклеточный микроэлектрод. Подробный анализ моносинаптических ВПСП (Burke, 1967; Smith et al., 1967) действительно показал, что они по ряду признаков во многих случаях могут рассматриваться как возникающие в дендритах, а не в соме мотонейронов (длительность временного течения, отсутствие заметных изменений сопротивления мембраны). Эти данные совпадают с первоначальными наблюдениями Экклса о том, что линейная зависимость между амплитудой ВПСП и уровнем потенциала покоя клетки имеет место лишь у некоторых мотонейронов; в других же клетках амплитуда ВПСП не претерпевает существенных сдвигов при изменении последнего. По данным Шаповалова (1968), не удается обнаружить заметных изменений сопротивления мембраны мотонейрона и при развитии в нем моносинаптических ВПСП нисходящего происхождения. В отличие от этого при развитии ТПСП такие изменения всегда возникают совершенно закономерно и исключений никогда не наблюдается. Поэтому можно сказать, что оснований для рассмотрения механизмов генерации ВПСП в мотонейронах как принципиально отличных от механизмов генерации ТПСП нет, и имеющиеся различия могут быть объяснены побочными факторами.

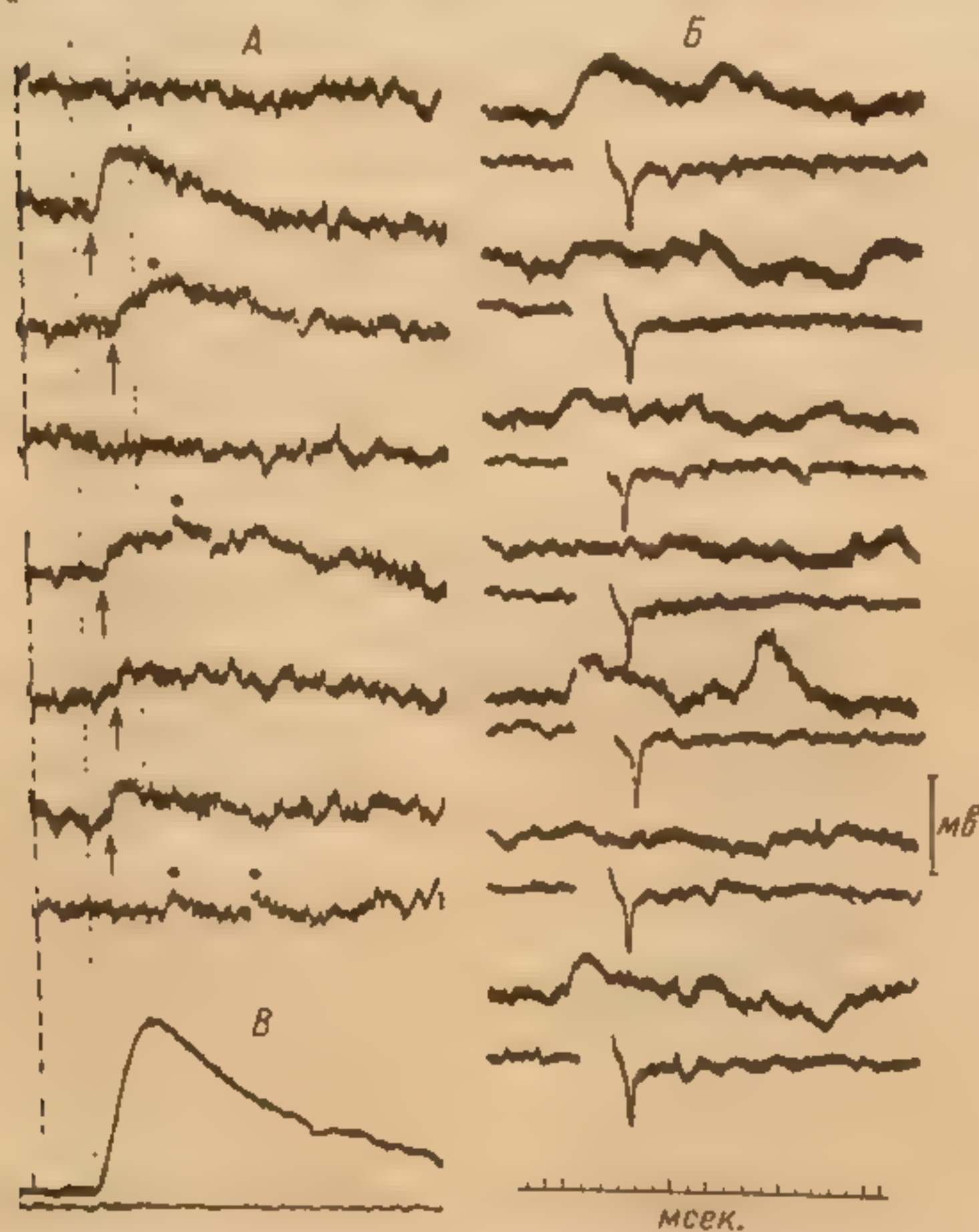
Ионные механизмы генерации возбуждающих и тормозящих синаптических реакций исследованы фактически только на двигательных нейронах. Проведение аналогичных исследований на других типах спинальных нейронов сопряжено со значительными трудностями, поскольку они



меньше по размерам и скорее повреждаются. Поэтому существуют лишь эпизодические наблюдения, показывающие, например, что ТПСИ в нейронах столбов Кларка и некоторых сегментарных вставочных нейронах изменяются при сдвигах уровня мембранного потенциала или поступлении внутрь клетки ионов хлора таким же образом, как и ТПСИ мотонии нейронов. Поэтому можно думать, что ионные механизмы генерации таких реакций не должны принципиально отличаться от описанных выше ионных механизмов их генерации в мотонейронах.

### Закономерности выделения передатчика синаптическими окончаниями

Весьма важным вопросом механизма синаптической передачи в спинном мозге является выяснение закономерностей выделения передатчика синаптическими терминалями. Есть все основания предполагать, что его выделение в центральных синапсах происходит таким же квантовым образом, как и в значительно более изученных периферических соединениях, и что квантовый характер передачи связан с содержанием медиатора в субмикроскопических везикулах окончаний. Первая попытка установления возможности спонтанного выделения квантов синап-



характер передачи связан с содержанием медиатора в субмикроскопических везикулах окончаний. Первая попытка установления возможности спонтанного выделения квантов синап-

Рис. 5. Моносинаптические ВПСИ в мотонейроне спинного мозга кошки, вызванные эфферентными импульсами из выделенной тоненькой веточки нерва икроножной мышцы, содержащей не более 5 волокон I группы.

Стрелкой указано начало ВПСИ. А и Б — данные двух различных экспериментов. На Б верхний луч — внутриклеточное отведение, нижний — регистрация эфферентной волны в нерве; точками обозначены спонтанные миниатюрные ВПСИ; В — обычный моносинаптический ВПСИ, зарегистрированный при раздражении целого нерва. (Купо, 1964).

тическими окончаниями в спинном мозге принадлежит Катцу и Миледи (Katz, Miledi, 1963), которые на изолированном спинном мозге лягушки, обработанном раствором сульфата магния для прекращения импульсного проведения во внутрицентральных волокнах, наблюдали сохранение типа «миниатюрных» ПСП. Правда, в опытах на мозге котенка, обработанном для той же цели тетродотоксином (ТТХ), Хаббард, Стенхоуз и Экклс (Hubbard et al., 1967) наблюдали значительное уменьшение «синаптического шума», полагая поэтому, что он вызывается в основном поступлением к терминалям неконтролируемых импульсов. Однако Коломо и Эрлкар (Colomo, Egulgar, 1968) в мотонейронах лягушки наблюдали миниатюрные ПСП. То же наблюдал и Бланкеншип (Blankenship, 1968) на спинном мозге кошки.



Более определенно о квантовом характере синаптического действия на спинальные мотонейроны можно судить при исследовании моносинаптических ВПСП, вызываемых раздражением минимального количества волокон группы Ia (Куно, 1964). В этом случае (рис. 5) возникают единичные ВПСП, наименьшие из которых имеют амплитуду 0.12—0.24 мв. Периодически такие ВПСП выпадают по правилу «все или ничего», что указывает на их квантовую природу. По расчетам Куно, одно волокно группы Ia выделяет примерно один квант на импульс (по формуле

$m = \log. \frac{\text{колич. импульсов}}{\text{колич. выпадений}}$ , где  $m$  — количество квантов). Далее можно предположить, что для генерации импульса необходима (учитывая нелинейную суммацию ВПСП) суммация действия 50—100 волокон. А так как

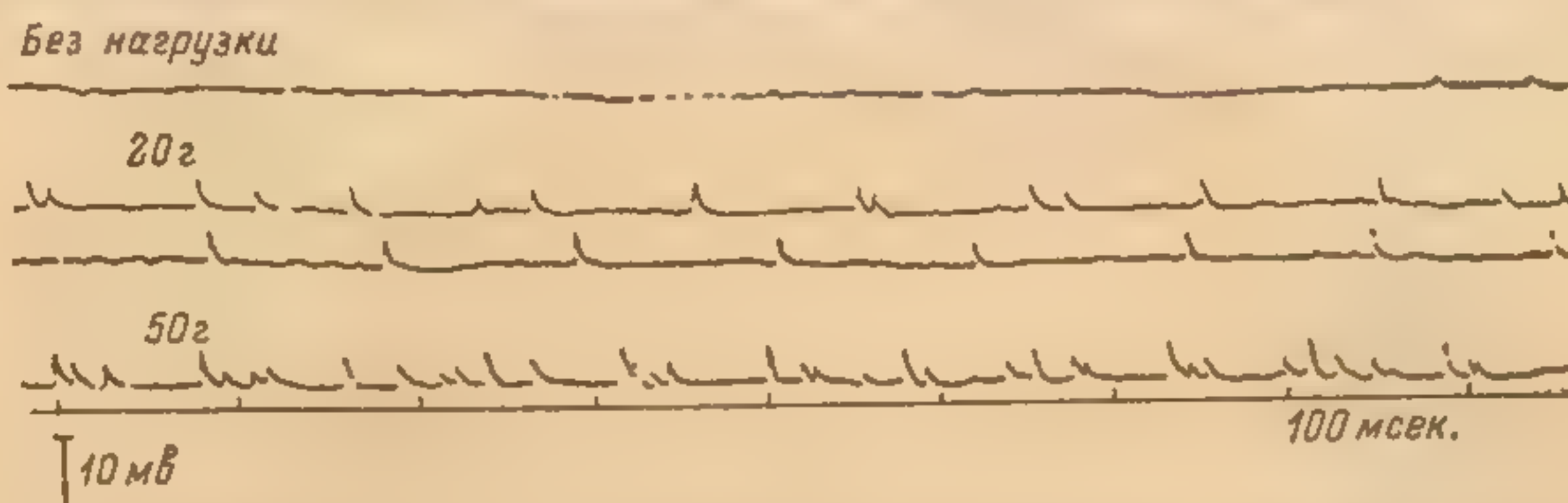


Рис. 6. «Единичные» ВПСП в нейроне столба Кларка кошки, вызванные возбуждением волокон группы Ia при растяжении соответствующей мышцы грузом различной величины. Величина груза или его отсутствие указаны возле каждой осциллограммы. (Eide et al., 1969).

каждое волокно заканчивается на мотонейроне несколькими синаптическими бляшками (примерно тремя по данным: Szentágothai, 1958), то вероятность ответа каждой из них на импульс должна быть весьма низкой, порядка 0.3.

Нужно, однако, отметить, что эти расчеты не очень хорошо соответствуют физиологическим данным, согласно которым для воспроизведения моносинаптического разряда необходимо возбуждение около 20% общего количества волокон группы Ia, т. е. 10—20 таких волокон (Hunt, 1955), равно как и морфологическим данным о том, что к мотонейрону конвергируют примерно десять терминалей такого рода (Szentágothai, 1958). В связи с этим следует отметить, что в исследованиях Бёрке (Burke, 1967) единичные ВПСП при возбуждении отдельных волокон группы Ia нередко имели значительно большую амплитуду, достигая 1.6 мв. В дополнительных исследованиях сам Куно отмечал, что, хотя большинство единичных ВПСП (60%) имело амплитуду от 0.1 до 0.2 мв, некоторые из них достигали 2.0 мв (Blankenship, Kuno, 1968; Kuno, Miyahara, 1969a). Для таких больших единичных ВПСП не характерны выпадения при повторных афферентных импульсах, и они несомненно образованы выделением нескольких квантов (от 5 до 15).

Аналогичные исследования были проведены также на нейронах столба Кларка. В этом случае импульсы, поступающие по отдельным афферентным волокнам, могут приводить к образованию единичных ВПСП еще большей амплитуды — до 5 мв (Eide et al., 1967, 1969; Kuno, Miyahara, 1968). Такие ВПСП не выпадают при ритмическом возбуждении и образуются, следовательно, из большого количества единичных реакций (рис. 6). Применение таких же методов расчета для определения квантового содержания дало для «гигантских» единичных ВПСП величины от 25 до 120. Если в этом случае разделить величину ВПСП, вызванную макси-



мальным раздражением мышечного нерва, на среднюю величину единичного ВПСИ, то можно примерно определить количество волокон, которые моносинаптически активируют один нейрон столба Кларка; оно составляет 12—16.

Таким образом, как и у нейронов столба Кларка, так и у мотонейронов синаптические окончания волокон даже одного и того же типа оказывают весьма различное по эффективности синаптическое действие на постсинаптическую мембрану, связанное с выделением от одного до многих десятков квантов. Причина такого различия — неодинаковый размер соответствующих синаптических бляшек, и оно не зависит ни от типа клетки, к которой подходят синаптические окончания, ни от типа афферент-

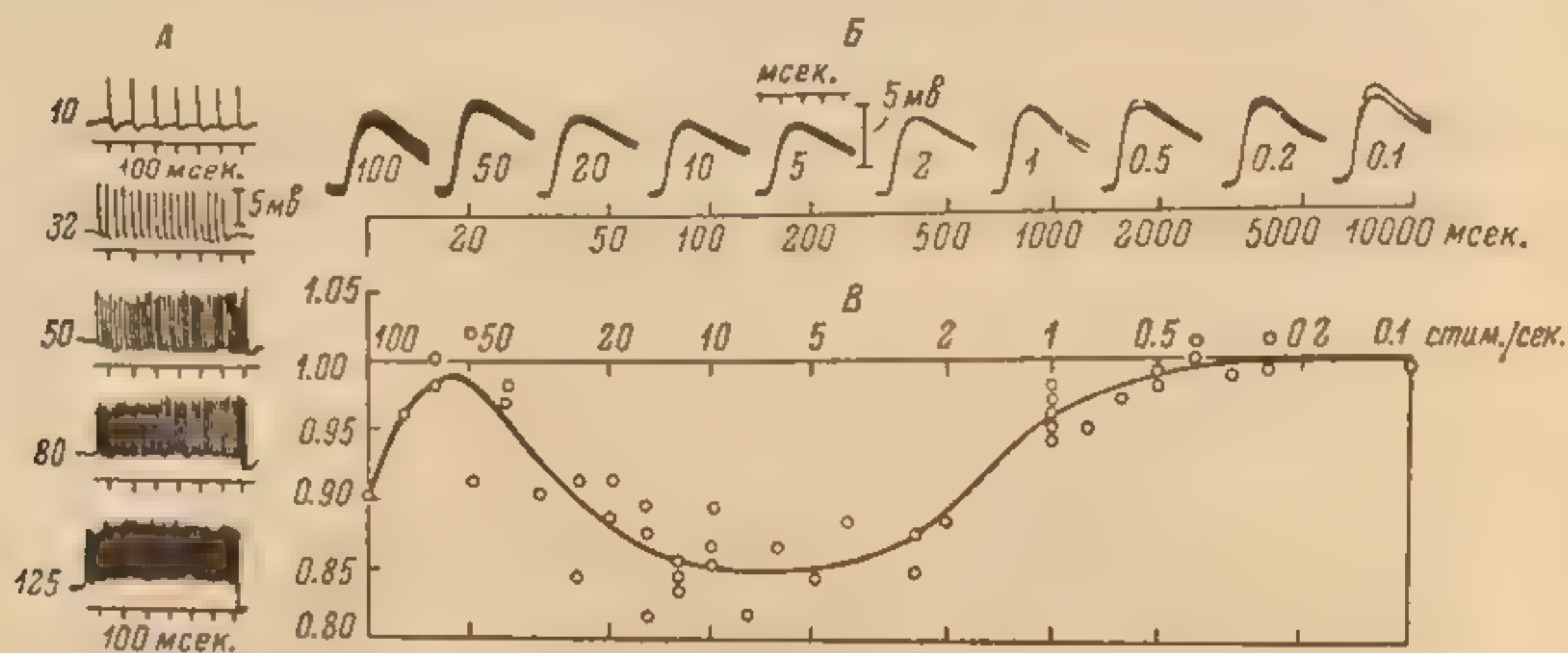


Рис. 7. Зависимость амплитуды моносинаптических ВПСИ мотонейрона спинного мозга кошки от частоты раздражения нерва. (Curtis, Eccles, 1960).

А — ритмические ВПСИ, зарегистрированные в мотонейроне сразу после начала раздражения с различной частотой (частота указана возле каждой осциллограммы); Б — ритмические ВПСИ, зарегистрированные при указанных частотах раздражения методом суперпозиции после достижения отдельными реакциями стабильного уровня; В — графики зависимости амплитуды ВПСИ от частоты раздражения; за единицу взята амплитуда ВПСИ при раздражении 1 имп. в 40 сек.

ного волокна, их отдающего (Kuno, Miyahara, 1969b). В частности, именно на нейронах столба Кларка описаны гигантские окончания афферентных волокон на проксимальных дендритах (Szentágothai, Albert, 1955), которые, вероятно, и способны выделить очень большое количество квантов медиатора при поступлении одиночного афферентного импульса.

Выделение передатчика синаптическими окончаниями в значительной степени изменяется в том случае, когда к ним поступает не одиночный нервный импульс, а последовательная их серия. Особенности этих изменений для того же классического объекта — окончаний афферентов группы Ia на мотонейронах — были изучены Кертисом и Экклсом (Curtis, Eccles, 1960) и заключаются в основных чертах в следующем. ВПСИ после нескольких начальных импульсов достигают постоянной величины, которая сохраняется длительное время. Этот уровень является, как правило, неодинаковым для различных частот следования пресинаптических импульсов и для данного типа синаптических окончаний может быть выражен кривой, показанной на рис. 7. По-видимому, такая зависимость эффективности действия окончания от частоты импульсации может быть связана с изменением количества медиатора, которое есть в распоряжении каждого последующего импульса; авторы предположили, что при выдесс «мобилизации» медиатора, который повышает его количество. Однако не ясна.

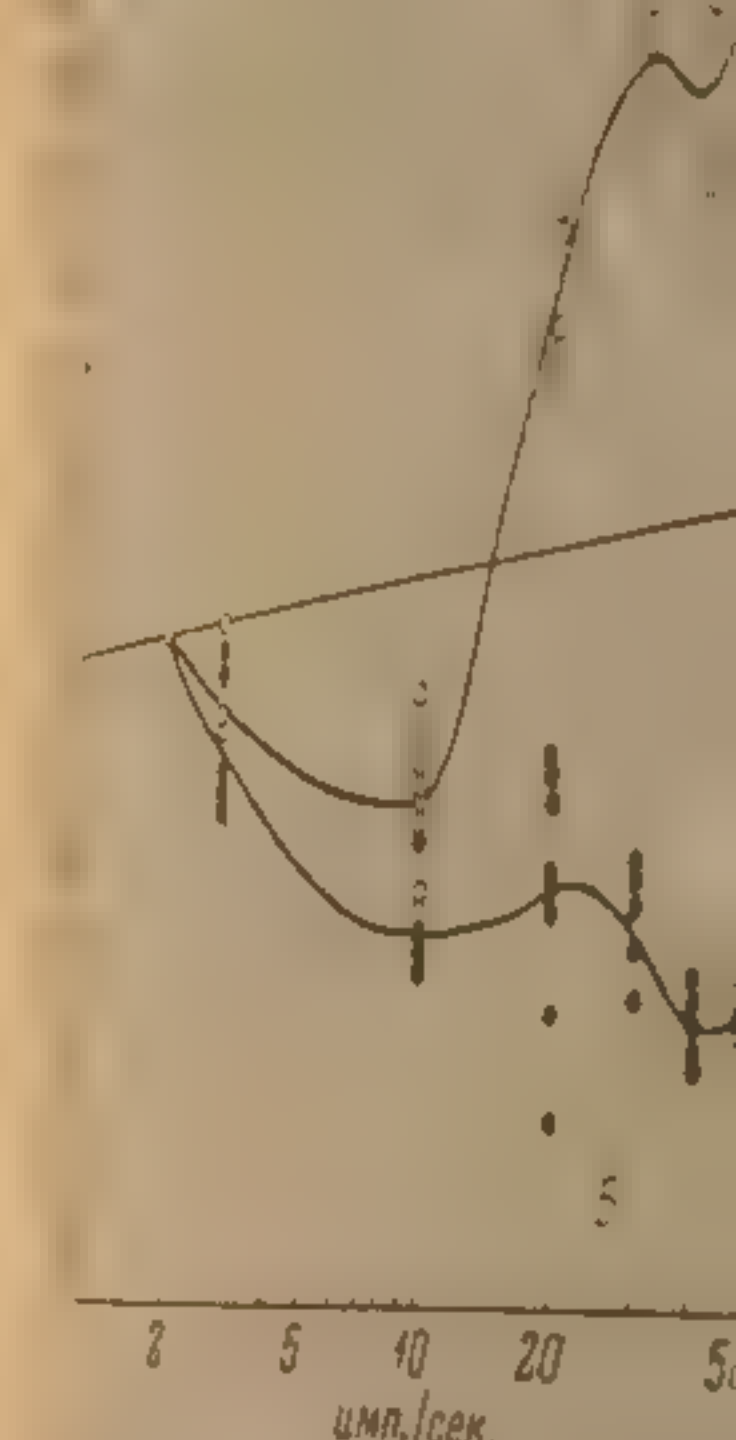


Рис. 8. График зависимости амплитуды ВПСИ мотонейрона спинного мозга от частоты раздражения нерва.



В какой-то мере те процессы, которые происходят в пресинаптическом окончании при повторном возбуждении, могут быть проанализированы при изучении частотной зависимости эффективности синаптического действия окончаний, отдаленных от нервной клетки и претерпевающих начальные стадии дегенерации. Такие исследования были проведены Костюком (Kostyuk, 1963, 1965) и Костюком и Савоськиной (1966) в условиях предварительной перерезки дорсального корешка. Затем в различные сроки после перерезки исследовались моносинаптические ВПСИ,

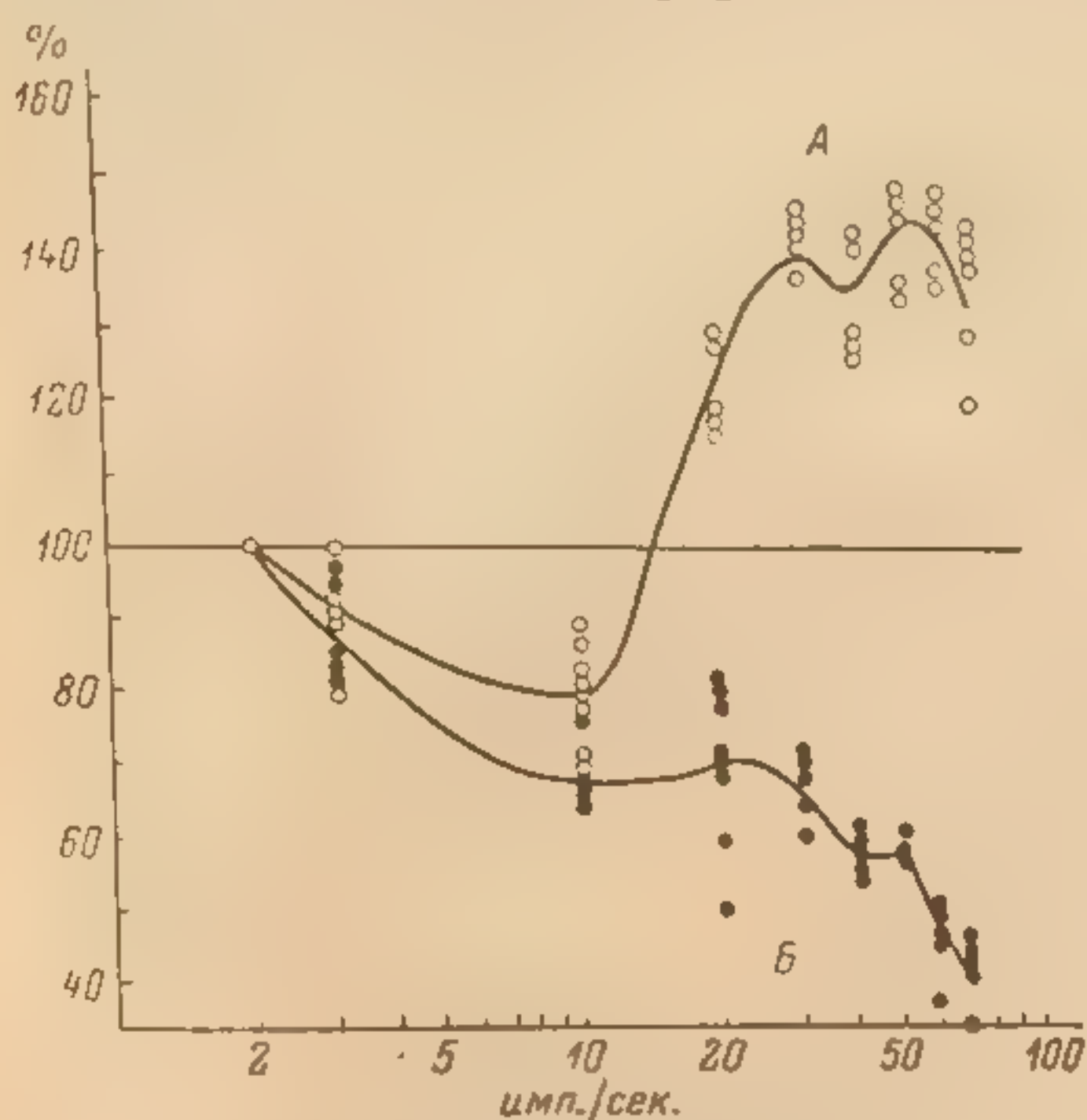


Рис. 8. График зависимости амплитуды ВПСИ мотонейрона спинного мозга кошки от частоты раздражения нормальных и дегенерирующих афферентных волокон.

А — раздражение волокон группы I в составе нормального корешка; Б — раздражение волокон в составе корешка, перерезанного за 35 часов до отведения. За 100 принята амплитуда ВПСИ при частоте раздражения 2 имп./сек. (Костюк, Савоськина, 1966).

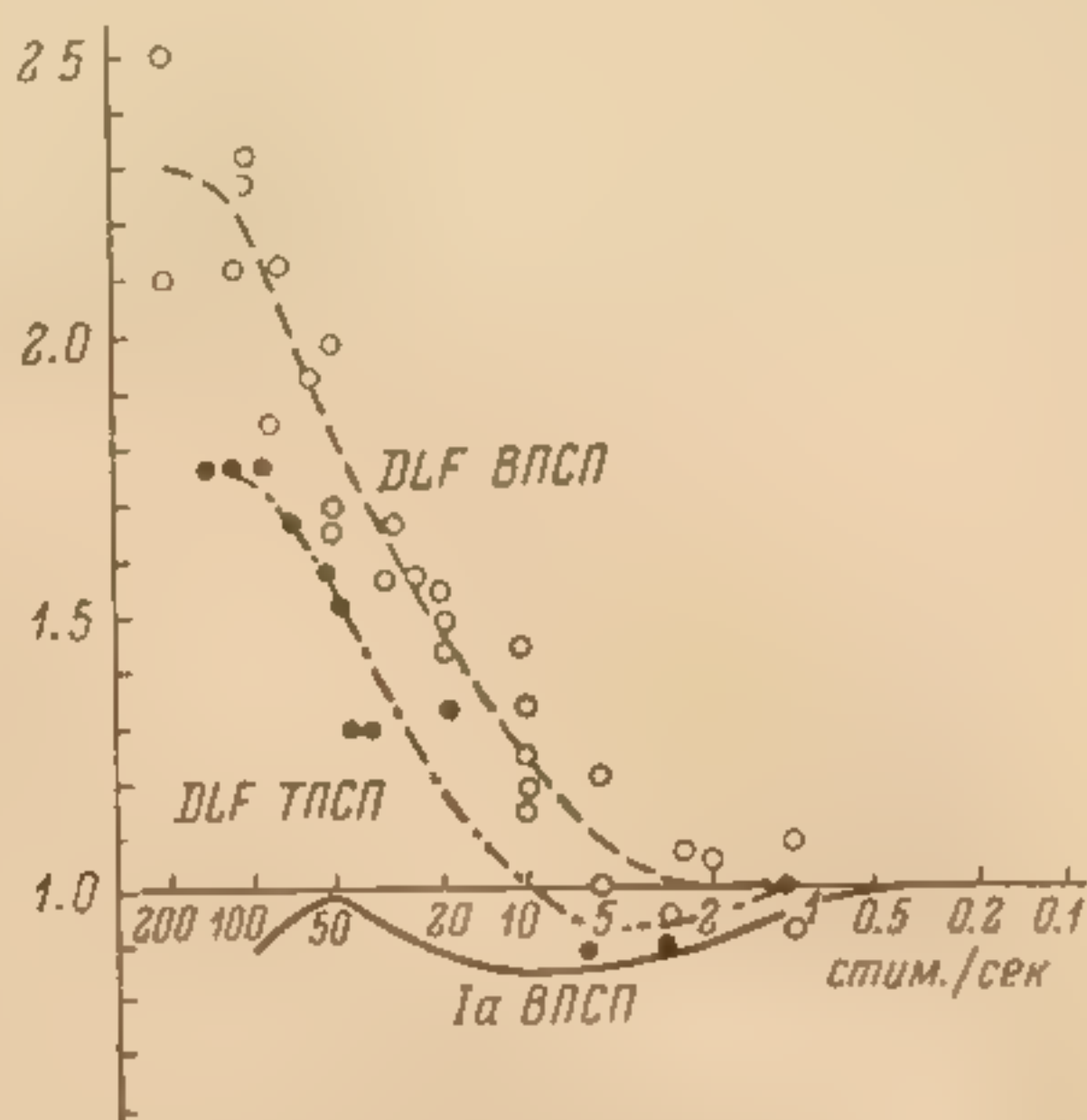


Рис. 9. Зависимость амплитуды моносинаптических ВПСИ и ТПСП мотонейронов спинного мозга кошки от частоты стимуляции дорсолатерального канатика.

По оси абсцисс — частота стимуляции; по оси ординат — относительная амплитуда реакций (за единицу взята их амплитуда при частоте стимуляции 1 имп./сек.). Для сравнения на том же графике приведена кривая изменений ВПСИ от раздражения афферентных волокон группы Ia (Костюк и др., 1969).

возникающие в мотонейронах при ритмическом раздражении волокон группы I в составе проксимального отрезка такого корешка.

Оказалось, что моносинаптическое возбуждение мотонейронов через терминали афферентных волокон, перерезанных за 24—36 часов до момента наблюдения, больше зависит от частоты импульсации, чем возбуждение через те же нормальные синапсы. ВПСИ в этом случае не сохраняют стабильную величину, а быстро ослабевают с увеличением частоты. Характерное для окончания волокон группы Ia повышение эффективности при поступлении к ним импульсов с частотой выше 50 имп./сек. в этом случае практически отсутствует (рис. 8).

Таким образом, предполагаемая «мобилизация» медиатора в окончании представляет собой процесс, который при разрыве связи окончания с телом клетки нарушается значительно скорее, чем сам процесс образования медиатора.

Привлекает внимание то обстоятельство, что зависимость эффективности синаптического действия окончаний от частоты поступающей к нему импульсации имеет различный характер у синаптических окончаний аксонов различных нейронов. Особенно четко отличаются от синаптических окончаний афферентов группы Ia синаптические окончания кортико-



спинальных волокон. В этом случае снижение эффективности при поступлении повторных импульсов с невысокой частотой («истощение» медиатора) полностью отсутствует. Эффективность действия окончания с каждым последующим импульсом нарастает, и поэтому последующие ВПСП, хотя каждый из них имеет небольшую амплитуду, быстро суммируются в интенсивную и стойкую деполяризацию (Landgren et al., 1962; Kostyuk, Vasilenko, 1968).

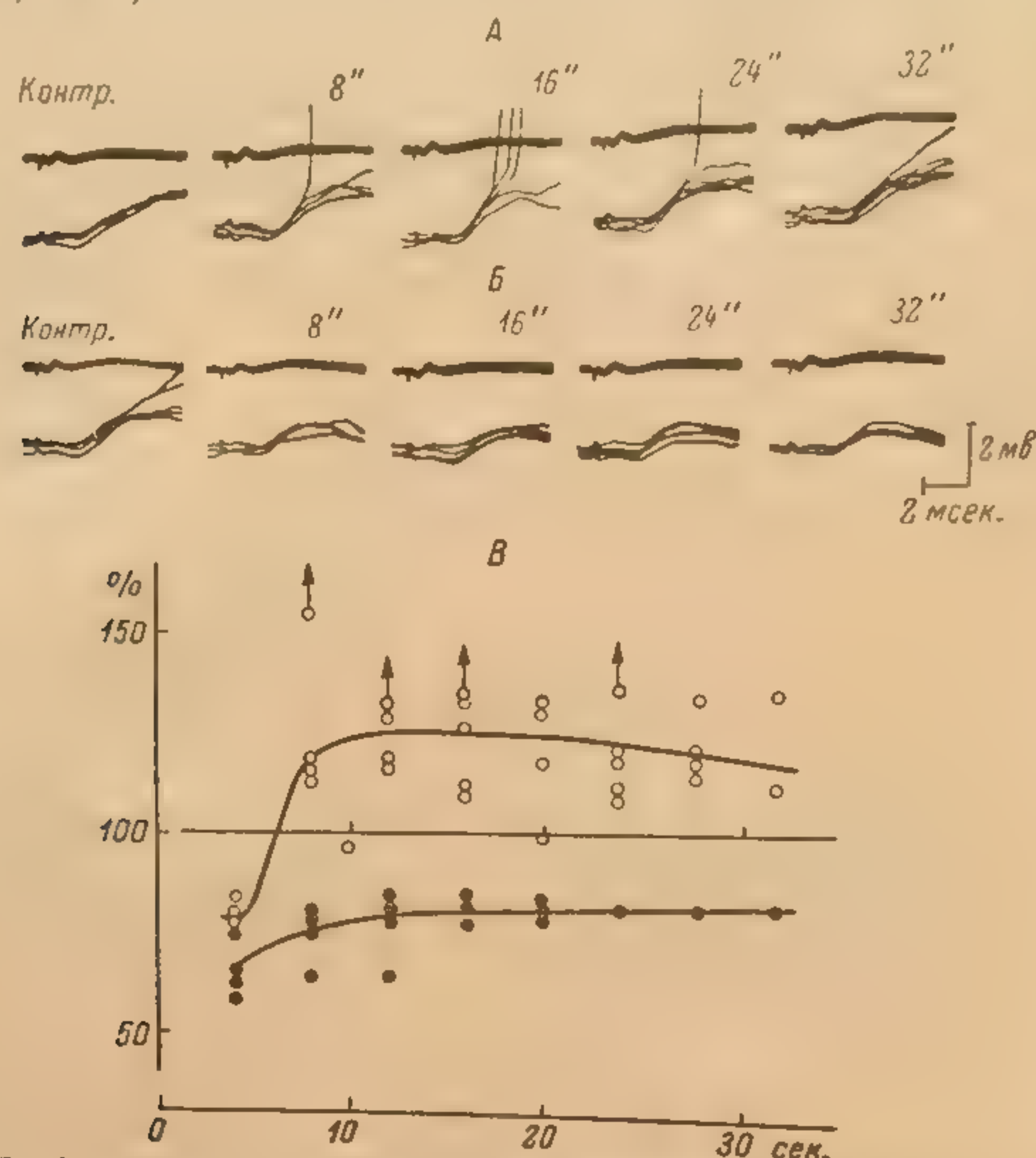


Рис. 10. Особенности посттетанической потенциации моносинаптических ВПСП мотонейрона спинного мозга кошки, вызванных раздражением нормальных и дегенерирующих афферентных волокон (Костюк Савоськина, 1966).

А — ВПСП в ответ на раздражение нормальных волокон группы I в составе дорсального корешка до тетанического раздражения (контроль) и в различные интервалы после него (10 сек с частотой 180 имп./сек.); Б — то же в ответ на раздражение дегенерирующих волокон в составе дорсального корешка, перерезанного за 35 часов до отведения (верхний дуг — потенциал дорсальной поверхности, нижний дуг — внутриклеточное отведение); В — графическое изображение тех же результатов сравнения с контрольной величиной до тетанизации. Белые кружки — раздражение нормальных волокон; черные — раздражение дегенерирующих волокон. Стрелками указаны моменты генерации ПД.

Любопытно, что таким свойством обладают синаптические окончания propriospinalных нейронов, соединяющих между собой несколько спинных сегментов при помощи аксонов, проходящих в дорсолатеральных сегментах. Проприоспинальная волна вызывает при этом, как правило, моносинаптические ВПСП во флексорных мотонейронах и моносинаптические ТПСП — в экстензорных (Костюк и др., 1969). Оба вида реакции при воспроизведении их ритмическими импульсами почти не «истощаются»; наоборот, эффективность действия синаптических окончаний на каждой последующей волне нарастает (рис. 9). Такие propriospinalные нейроны очень эффективно активируются пирамидными волокнами, образуя, по всей вероятности, дисинаптический путь от моторной



области коры больших полушарий к мотонейронам. Таким образом, в этом пути оба последовательные синапса оказываются имеющими одни и те же частотные характеристики.

Эффективность синаптической передачи через спинномозговые синапсы оказывается существенно измененной не только во время ритмической активации, но и в течение довольно значительного промежутка времени после прекращения такой активации; в этом случае такое изменение проявляется увеличенной реакцией на одиночный «пробный» пресинаптический импульс. Это явление, описанное Ллойдом (Lloyd, 1949) как «посттетаническая потенциация», очень подробно изучено во многих лабораториях и вряд ли требует подробного описания. Для данного рассмотрения представляет особый интерес лишь возможность выяснить, связано ли такое повышение эффективности синаптической передачи и предполагаемый в его основе процесс «мобилизации» медиатора с изменением квантового состава синаптического действия. Для перво-мышечного соединения, как известно, есть все основания полагать, что в основе посттетанической потенциации лежит накопление доступного для импульса запаса медиатора, -- об этом свидетельствует заметное увеличение частоты возникновения миниатюрных потенциалов концевой пластинки после тетанического раздражения двигательного нерва. К сожалению, такие наблюдения на мотонейронах спинного мозга до сих пор не проводились, и поэтому можно лишь предположительно говорить об аналогичном механизме посттетанической потенциации в спинальных синаптических соединениях.

Некоторым подтверждением связи посттетанической потенциации с движением синаптического медиатора в окончании и увеличением его количества, находящегося в немедленном распоряжении нервного импульса, являются данные о ее изменениях в начальные периоды развития дегенеративных изменений после перерезки соответствующего нервного волокна (Kostyuk, 1965). Посттетаническое повышение эффективности синаптической передачи при этом полностью исчезает за много часов до того, как начинает нарушаться передача одиночных импульсов (рис. 10).

### Пресинаптическое торможение

Эффективность деятельности синаптического окончания может быть контролируема не только частотой поступающей к нему импульсации, но и влиянием на него со стороны других центральных структур. Френк и Фюортес (Frank, Fuortes, 1957) первыми показали, что моносинаптический ВПСН, регистрируемый внутриклеточно из мотонейрона, может градуально ослабляться под влиянием другой предшествующей афферентной волны без изменений поляризации или проводимости постсинаптической мембраны. Такое ослабление было обозначено как «пресинаптическое» торможение, хотя в дальнейшем сами авторы стали рассматривать его как результат взаимодействия постсинаптических процессов в отдаленных участках дендритов («отдаленное» торможение).

Получение на спинном мозге прямых доказательств того, что ослабление синаптического действия представляет собой следствие изменений, наступающих в пресинаптическом окончании, а не где-либо в отдаленных участках постсинаптической клетки, довольно затруднительно, поскольку в связи с ничтожными размерами таких окончаний непосредственная регистрация возникающих в них изменений невозможна. Поэтому основные аргументы в пользу пресинаптического характера такого торможения строятся на основании временного сопоставления изменений эффективности синаптической передачи с различными косвенными показателями функционального состояния пресинаптических элементов.



Поступление в спинной мозг синхронной афферентной волны вызывает в проксимальной части возбуждаемого и соседних дорсальных корешков электроотрицательность, которая появляется с центральным скрытым периодом 3—4 мсек. Ей предшествует несколько быстрых колебаний, которые по терминологии Ллойда (Lloyd, 1952) получили обо-

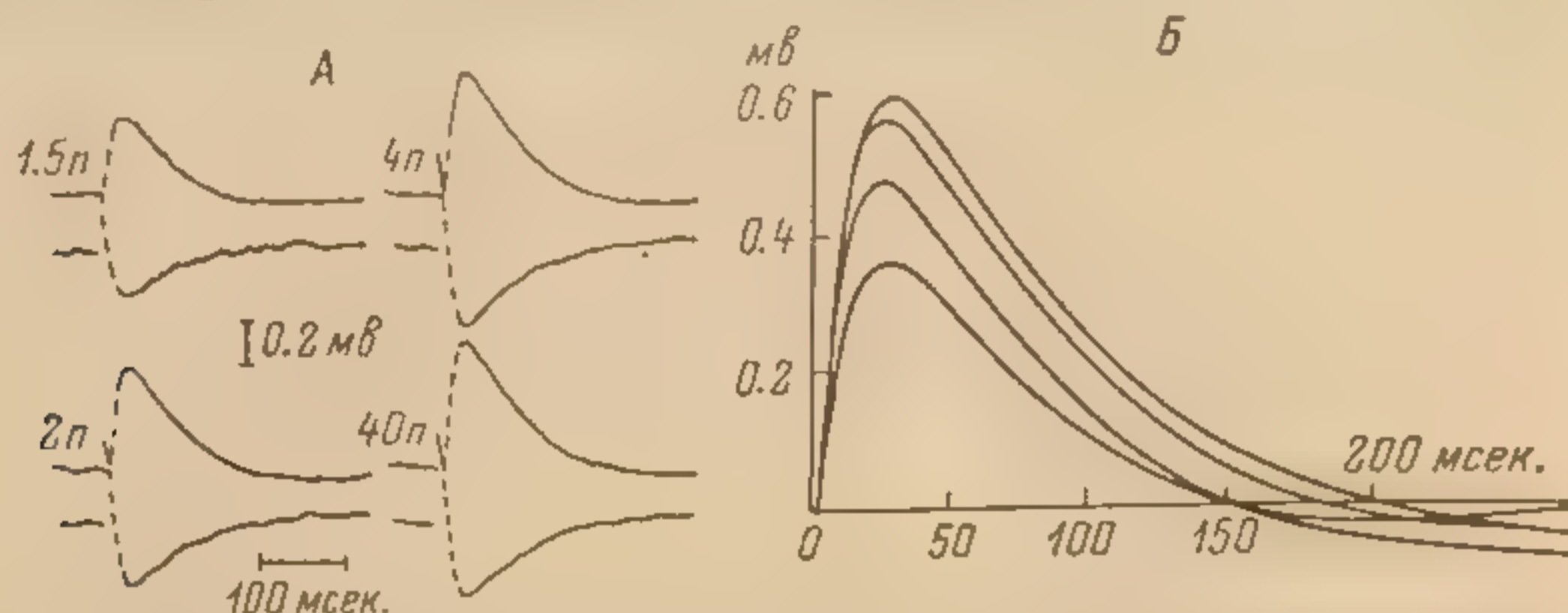


Рис. 11. Электротонические потенциалы центральной части перерезанной веточки дорсального корешка спинного мозга кошки, вызванные раздражением п. *peroneus superficialis* стимулами различной силы. (Eccles et al., 1962a).

А — примеры ЭТП (верхний луч) при раздражениях, сила которых превышала пороговую для наиболее возбудимых волокон в число раз, указанное возле осциллограмм (нижний луч — одновременное отведение потенциала дорсальной поверхности); Б — те же ЭТП, наложенные на один график.

значения DRP I—IV. Отрицательный потенциал (DRP V) нарастает до максимума через 20 мсек. и имеет общую длительность в несколько сотен миллисекунд (рис. 11). За ним следует слабая и длительная положительность DRP VI. При внутриклеточном отведении из внутримозговой части первичных афферентов также отводится аналогичная по временному течению деполяризация (ДПА), которая

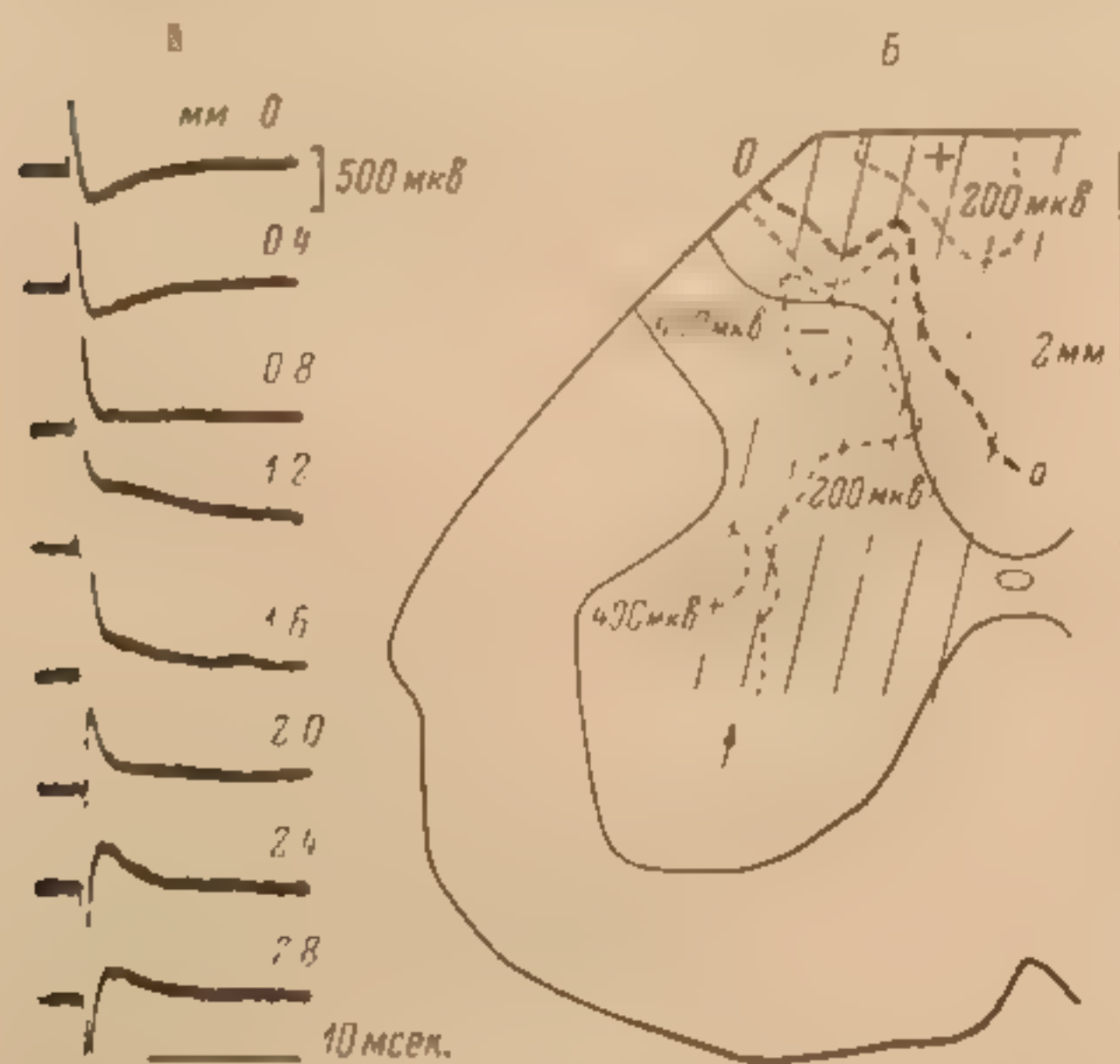


Рис. 12. Электрическое поле, создаваемое на поперечном сечении поясничного сегмента спинного мозга кошки при одиночном раздражении п. *peroneus superficialis*. (Eccles et al., 1962a).

А — осциллограммы, полученные при продвижении регистрирующего микроэлектрода вдоль тракта, указанного на диаграмме стрелкой (глубина отведения, отсчитываемая от дорсальной поверхности, указана возле каждой осциллограммы); Б — конфигурация электрического поля через 40 мсек. после стимуляции, рассчитанная на основании большого количества таких осциллограмм.

и является причиной электротонического потенциала дорсального корешка.

Естественно, что внутриклеточное отведение возможно только из толстых внутрицентральных афферентных волокон, но не из их терминальных участков, и таким отведением нельзя определить участок, в котором ДПА возникает первично. В пользу того, что им являются концевые части афферентных волокон, свидетельствуют результаты исследования внеклеточного электрического поля, возникающего в спинном мозге во время развития ДПА, и изучение изменений в этот же период прямой возбудимости внутрицентральных афферентов.



Характер электрического поля, возникающего в этом случае, представлен на рис. 12, взятом из работы Экклса, Костюка и Шмидта (Eccles et al., 1962a). Дорсальные участки афферентных волокон, простирающихся через поперечное сечение в дорсовентральном направлении, являются в нем источником тока; стоки тока (участки первичной деполяризации) находятся в области, где локализуется основная масса терминалей (промежуточное ядро, латеральный отдел вентрального рога).

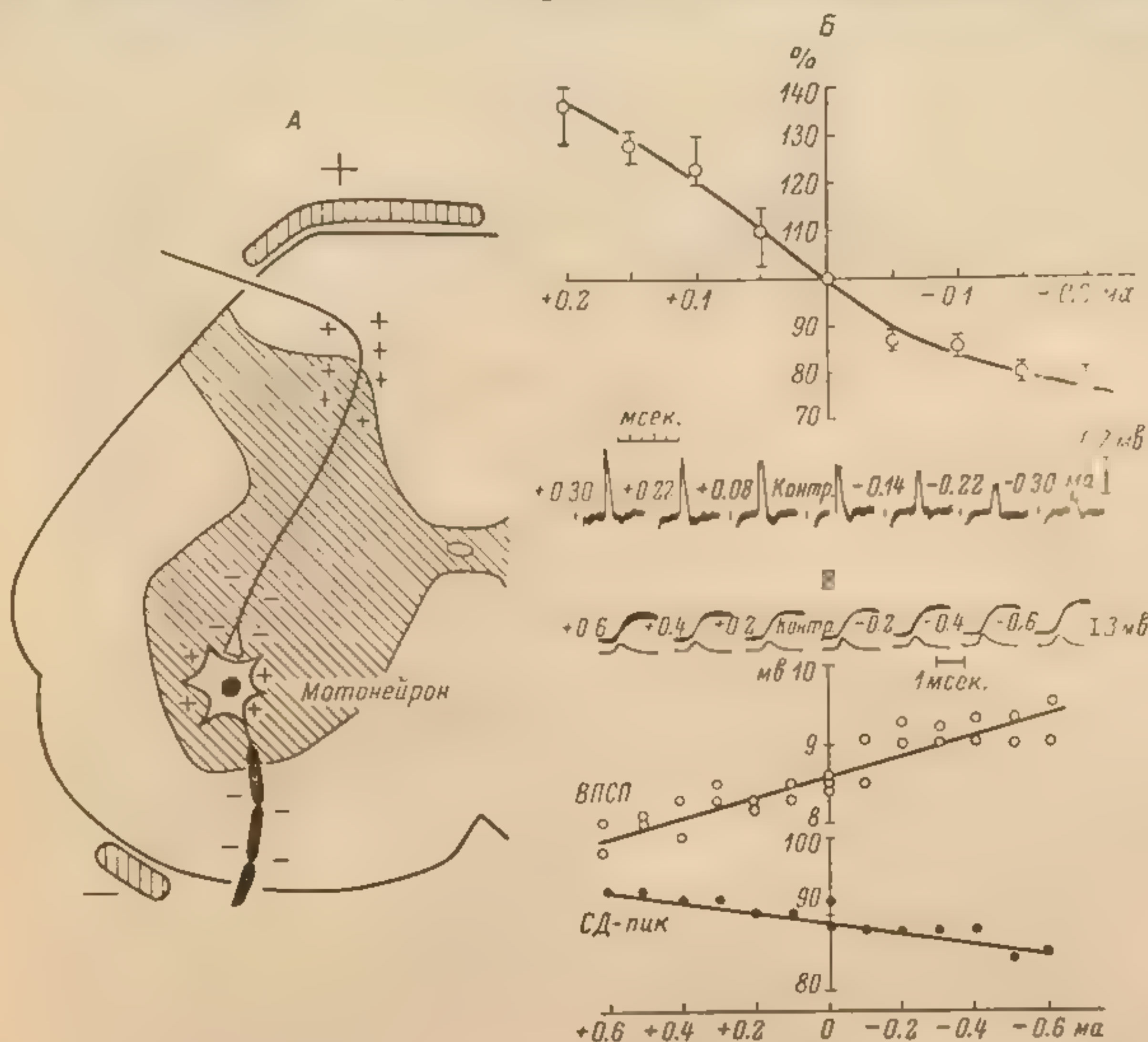


Рис. 13. Влияние пропуска постоянного электрического тока через спинной мозг кошки на эффективность моносинаптической передачи на мотонейроны. (Eccles et al., 1962a).

А — схема пропуска тока и предполагаемые электротонические изменения в различных участках моносинаптической рефлекторной дуги; Б — изменения прямой возбудимости терминалей волокон группы I в вентральном роге (по оси абсцисс — сила и направление поляризующего тока; по оси ординат — процент изменения величины антидромной волны в афферентных волокнах, отражающий повышение или понижение их возбудимости, внизу показаны примеры осциллограмм, на основании которых строится график); Б' — изменения амплитуды ВПСП и антидромного потенциала мотонейрона при такой же поляризации. Вверху примеры ВПСП (верхний луч) и их производных (нижний луч), на основе которых строился график.

Прямая возбудимость афферентов может быть исследована по методике Уолла — путем раздражения внутримозговых структур через внеклеточный микроэлектрод и регистрации антидромных ответов, возникающих в афферентных волокнах различных периферических нервов. Порог для такого раздражения снижается во время развития ДЦП, причем максимальной величины его снижение достигает также в области расположения терминалей (Eccles et al., 1962c).

Все это дает основания полагать, что действительно в концевых структурах афферентных волокон может возникать длительная деполяризация. Сопоставление ее временного течения с временным течением ослабления синаптической передачи через синаптические окончания дает



11817

довольно хорошее совпадение, хотя провести какие-либо количественные сопоставления между ними нельзя.

Экклс, Костюк и Шмидт (Eccles et al., 1962b) попытались подтвердить наличие причинной связи между ДПА и ослаблением эффективности транссинаптического действия в модельных опытах — при поляризации афферентов электрическим током. При этом постоянный электрический ток пропускался через весь спинной мозг в дорсовентральном направлении (рис. 13). Так как основное направление хода афферентных волокон совпадает с направлением поляризующего тока, то следовало ожидать, что в наиболее дорсальной их части они будут подвергаться

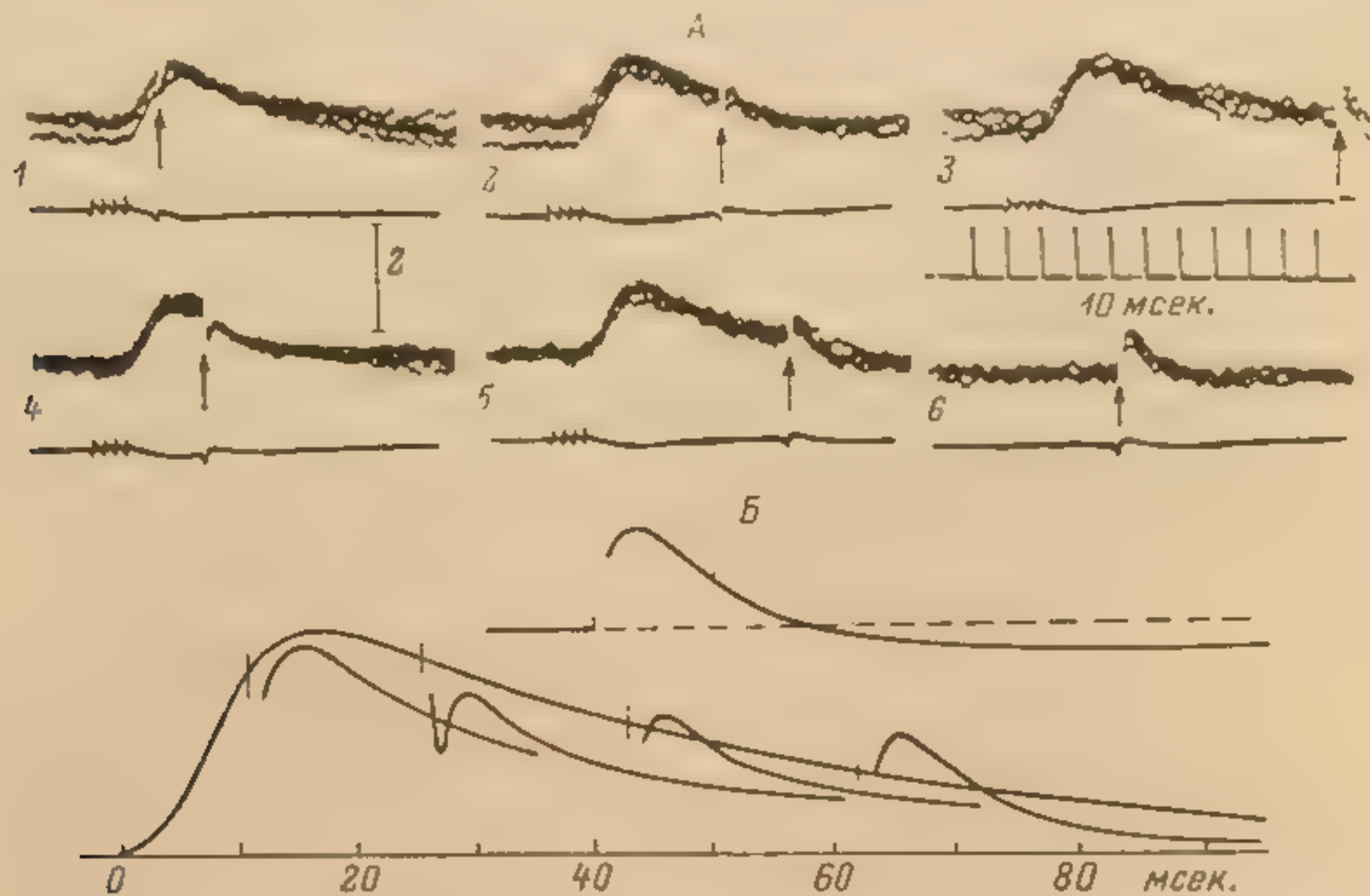


Рис. 14. Влияние импульса в афферентном волокне на ДПА этого же волокна. ДПА вызывалась четырьмя раздражениями нерва mm. posterior biceps + semitendinosus в афферентном волокне n. anterior biceps — semimembranosus. (Eccles et al., 1963).

А: осциллограммы 1—5 — та же ДПА, на которую с различными интервалами наложен импульс; 6 — эффект на изолированный импульс (верхний луч — внутриклеточное отведение; нижний луч — потенциал дорсальной поверхности мозга); Б — те же осциллограммы, совмещенные на одном графике.

анэлектротоническим изменениям в связи с входом в них поляризующего тока, а в области концевых разветвлений — катэлектротоническим изменениям под действием выходящих токов. Действительно, прямое измерение возбудимости концевых разветвлений волокон по методу Уолла показало, что при пропускании тока такого направления их возбудимость повышается. Конечно, никаких количественных данных о степени деполяризации терминалей при этом получить нельзя. Положение осложняется еще и тем, что пропускаемый электрический ток в какой-то мере проходит и через постсинаптические структуры, вызывая в них также определенные функциональные изменения.

Все же, несмотря на такое несовершенство экспериментальных условий, поляризация вызвала совершенно закономерные, хотя и небольшие по величине изменения эффективности действия поляризуемых синаптических терминалей — при их деполяризации она снижалась, а при гиперполяризации повышалась. Эти изменения ПСП были противоположны тем, которых следовало бы ожидать в связи с одновременной поляризацией постсинаптической мембраны.

Механизм возникновения ДПА, а также механизм сопровождающего ее понижения эффективности синаптической передачи до сих пор является предметом умозрительных заключений. Наиболее просто, есте-

11817



ственно, допустить, что пресинаптическая деполяризация представляет собой продукт деятельности особых синапсов, локализующихся на пресинаптических элементах и являющихся, следовательно, аксоаксональными синапсами. Эта гипотеза значительно утвердилась после электронномикроскопической демонстрации действительного существования аксоаксональных синапсов (Gray, 1962). Подробнее об их структуре речь будет идти ниже.

Однако если ДПА и является результатом деятельности аксоаксональных синапсов, то она по своим характеристикам резко отличается от ВПСН, в первую очередь чрезвычайной длительностью. Для объяснения этого обстоятельства необходимы дополнительные предположения — либо о поступлении к аксоаксональным синапсам длительной серии импульсов, в которые где-то трансформируется одиночная афферентная волна, либо о длительном действии выделяемого в аксоаксональном синапсе медиатора, который не разрушается и не диффундирует из синаптической щели на протяжении сотен миллисекунд.

Некоторое представление о стойкости процесса, возникающего в пресинаптических терминалях, дают проведенные Экклсом с сотрудниками (Eccles et al., 1963) опыты с суперпозицией в афферентном волокне пресинаптической деполяризации и распространяющегося импульса. Значительная деполяризация вызывалась раздражением одного из периферических нервов серией стимулов, а тестирующий импульс — одиночным раздражением того же волокна, из которого производилось отведение, следующего с различными интервалами после ритмического раздражения. Такой импульс вызывал лишь небольшое уменьшение предшествующей деполяризации, и значительная ее часть либо сохранялась, либо сразу же восстанавливалась после распространяющегося импульса (рис. 14).

Механизм влияния ДПА на эффективность действия синаптических терминалей проще всего представить себе как уменьшение амплитуды потенциала действия в них и соответствующее уменьшение количества квантов медиатора, выделяемых на один импульс. Однако для того, чтобы вызвать существенное уменьшение этого количества, необходимо, по-видимому, чтобы ДПА вызывала очень значительное снижение амплитуды пика. Происходит ли в терминали во время ДПА такое снижение — мы не знаем.

#### Возбуждающие и тормозящие нейроны

Одна из очень важных задач изучения природы синаптической передачи в спинном мозге — выяснение связи различных функциональных типов синаптических окончаний со структурой тех нейронов, аксоны которых их образуют. Наиболее общим решением этой задачи является, очевидно, разделение спинальных нейронов на две основные группы — на нейроны возбуждающие и нейроны тормозящие.

В настоящее время нет экспериментальных данных, которые противоречили бы постулату о том, что синаптические терминали, образованные центральными разветвлениями первичных афферентов, во всех случаях являются возбуждающими. Моносинаптическое действие таких терминалей очень хорошо изучено на мотонейронах, сегментарных вставочных нейронах, нейронах основных восходящих систем (дорсальный и вентральный спинномозжечковые тракты, спинноцервикальный тракт); оно во всех случаях заключается в генерации ВПСН, имеющих примерно одинаковые временные характеристики.

Предположение о возможной связи прямого торможения мотонейронов при возбуждении мышечных афферентов группы Ia с непосредственным действием на них окончаний этих волокон (Lloyd, 1942) в настоящее время может считаться окончательно отвергнутым после тщательных



измерений времени внутрицентрального проведения и времени, необходимого для торможения рефлекторных разрядов (Araki et al., 1960). Не подтвердилось оно и для контралатерального прямого торможения мотонейронов в третьем сакральном сегменте, описанного Ллойдом и Вилсоном (Lloyd, Wilson, 1959).

До последнего времени казалось, что этот постулат может быть распространен и на синаптические окончания аксонов длинных нисходящих путей, поступающих в спинной мозг из различных структур головного мозга (кортико-, рубро-, вестибуло-, ретикуло-спинальные пути). Исследование синаптических реакций, вызываемых возбуждением этих путей у тех нейронов, у которых можно ожидать моносинаптических

ответов, показывает, что они имеют возбуждающий характер. Моноси-

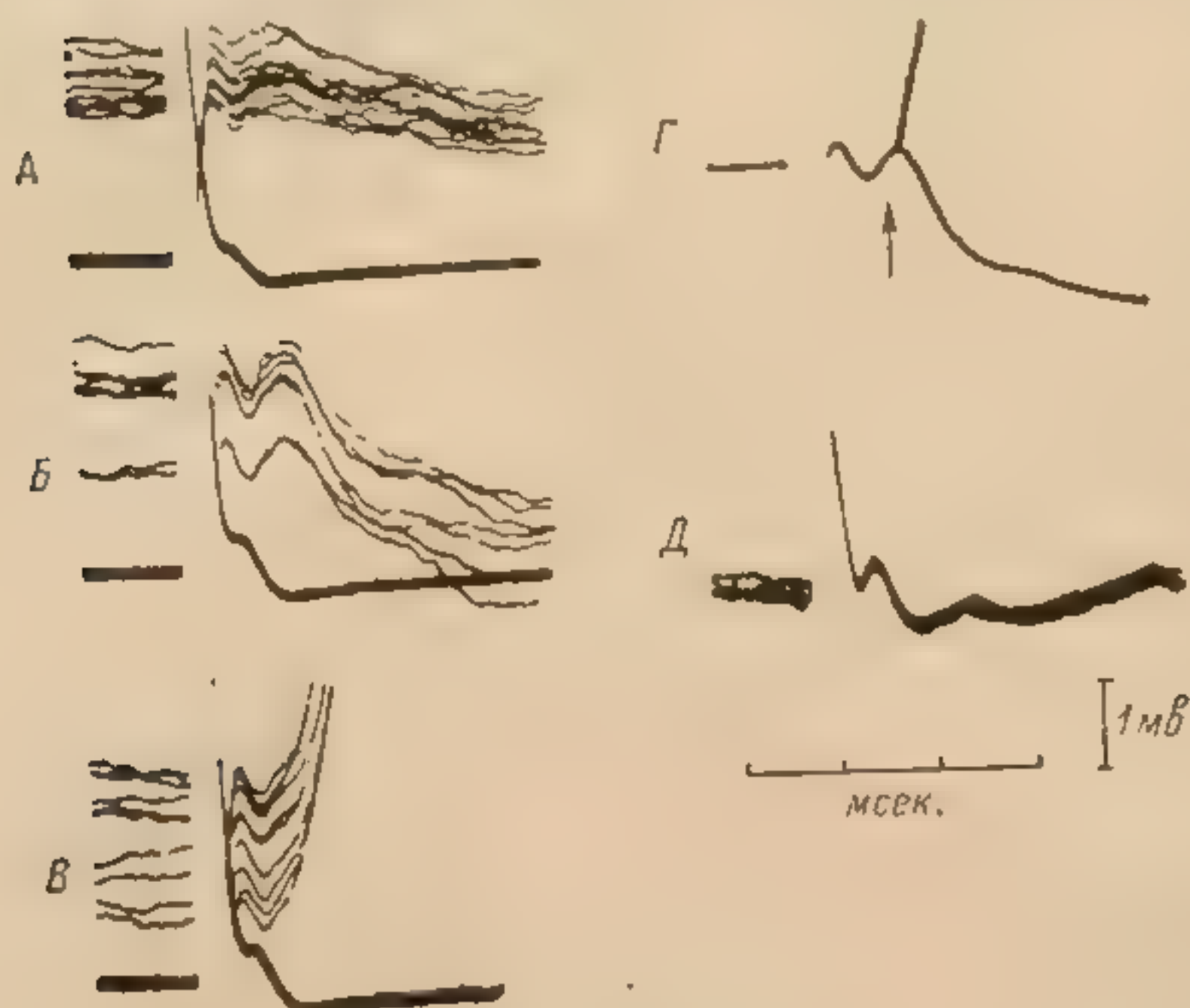


Рис. 15. Моносинаптические ТПС, вызываемые в мотонейронах шейного отдела спинного мозга кошки при раздражении медиального вестибулярного ядра (Wilson, Yoshida, 1969).

А — ТПС, вызванные раздражением ядра; Б — те же ТПС, усиленные деполяризацией мотонейрона электрическим током; В — те же ТПС, превращенные в деполяризационные пропусканием через мембрану мотонейрона гиперполяризующего тока (верхний луч — внутриклеточное отведение; нижний луч — потенциал поверхности мозга); Г — наложение осциллограмм Б и В (стрелкой указано начало ТПС); Д — потенциал тракта при том же раздражении.

наптические ВПС обнаруживаются в промежуточных нейронах латеральной части V слоя при раздражении кортикоспинального пути (Василенко и др., 1967), в промежуточных нейронах латеральной части VII слоя при раздражении руброспинального пути (Костюк, Ильявский, 1969). Моносинаптические ВПС в мотонейронах поясничного и грудного отделов зарегистрированы при раздражении вестибулярных ядер и гигантоклеточного ядра ретикулярной формации (Lund, Pompeiano, 1965; Шаповалов и др., 1966, 1967; Преображенский и др., 1969). В этих случаях из спинальных нейронов никогда не регистрировались ТПС, сегментарный скрытый период которых (измеряемый по времени между приходом наиболее быстрых нисходящих импульсов в соответствующий спинальный сегмент и началом постсинаптической реакции) давал бы основания рассматривать их как моносинаптические.

Однако несомненное исключение из этого правила было недавно описано Вилсоном и Йошидой (Wilson, Yoshida, 1969) на шейных спинальных сегментах. При раздражении ядра Дейтерса и соответственно возбуждении вестибулоспинального пути в мотонейронах шейных мышц были обнаружены ТПС, сегментарная задержка которых составляла всего 0.8 мсек. (рис. 15). Такие ТПС, следовательно, могли создаваться прямым действием окончаний вестибулоспинальных волокон на мотонейроны. Временное течение моносинаптических ТПС и ВПС ничем не различалось.

Обнаружение такого исключения, естественно, не позволяет больше а priori предполагать, что синаптические окончания всех длинных нисходящих аксонов обязательно должны быть возбуждающими.



Несмотря на наличие таких исключений, все же несомненно, что подавляющее количество тормозящих синапсов в спинном мозге образуется аксонами внутриспинальных нейронов. Наиболее ярким примером функциональной идентификации таких тормозящих нейронов являются работы лаборатории Экклса по так называемым клеткам Реншоу (Eccles, 1957, 1964). Как известно, в этом случае, задолго до морфологической идентификации при помощи микроэлектродного отведения, в вентральном роге были обнаружены вставочные нейроны, синаптически активируемые аксонными коллатеральными двигательных нейронов и отвечающие на единичную пресинаптическую волну длительным высокочастотным разрядом импульсов. Одновременно в самих мотонейронах были обнаружены первичные ТПСН в ответ на антидромный импульс, длительность которых хорошо соответствовала длительности разряда описанных промежуточных нейронов, а скрытый период согласовался с дисинаптическим путем их возникновения. Прямая связь таких ТПСН с деятельностью вставочных нейронов Реншоу вряд ли может сейчас вызывать сомнения, и такие клетки представляют собой в настоящее время наиболее изученный функционально тип центральных тормозящих нейронов.

Правда, морфологические сведения об этих клетках все еще продолжают оставаться крайне скудными. Проведенная Сентаготай (Szentágothai, 1958) работа показала, что в изолированном участке вентрального рога, кроме мотонейронов, сохраняются небольшие клетки с синаптическими окончаниями на них, образованными, по-видимому, аксонными коллатеральными мотонейронов. Кроме того, обнаруживается система очень тонких аксонных разветвлений, образующих иногда целую сеточку вокруг мотонейрона, представляющую собой, возможно, тормозящие терминалы.

Менее определенна функциональная идентификация тормозящих нейронов, участвующих в создании «прямого» торможения с афферентов группы Ia и полисинаптического торможения с «афферентов флексорного рефлекса». Нейроны, генерирующие разряд импульсов во время развития ТПСН, в большом количестве обнаруживаются в области промежуточного ядра Кахаля (центральные участки IV—VI пластин по Рекседу), и вполне естественно искать тормозящие клетки именно здесь. Подтверждением такого предположения являются исследования Эйде, Лундберга и Воорхаве (Eide et al., 1961), которые при прямом раздражении промежуточной области серого вещества через погружной электрод наблюдали возникновение в мотонейронах ТПСН с таким же скрытым периодом, какой характерен для моносинаптических ВПСН. Поэтому можно предполагать, что тормозящие нейроны в этом случае представляют собой короткоаксонные клетки (типа Гольджи II), аксоны которых длиной всего в 1—2 мм направляются из промежуточного ядра в вентральный рог. Однако более точно выделить среди многочисленных нейронов промежуточного ядра именно тормозящие клетки пока не представляется возможным, — несомненно, что среди них может быть и множество возбуждающих.

Еще одна группа спинальных тормозящих нейронов была обнаружена в работе Костюка, Василенко и Задорожного (1969) при исследовании проприоспинальных нейронов, связывающих между собой различные сегменты. Аксоны этих нейронов выходят в боковые канатики белого вещества, проходят некоторое расстояние и лишь затем возвращаются в серое вещество (Sajal, 1909, и др.). Для того чтобы иметь возможность избирательно раздражать аксоны таких проприоспинальных нейронов, необходимо устранить возможность одновременного возбуждения длинных нисходящих путей, также проходящих в латеральном канатике. Для этого за 10—15 дней до основного эксперимента животным производилась гемисекция спинного мозга в нижних грудных или верх-



них поясничных сегментах. Такой срок достаточен для полной дегенерации терминалей нисходящих волокон каудальнее места перерезки. Поэтому в ходе основного эксперимента возможно, раздражая прямо дорсолатеральный канатик, возбуждать только проходящие в нем аксоны проприоспинальных нейронов и одновременно регистрировать создаваемые таким раздражением синаптические процессы в мотонейронах.

Раздражение аксонов проприоспинальных нейронов в таком опыте вызывает в мотонейронах коротколатентные синаптические реакции,

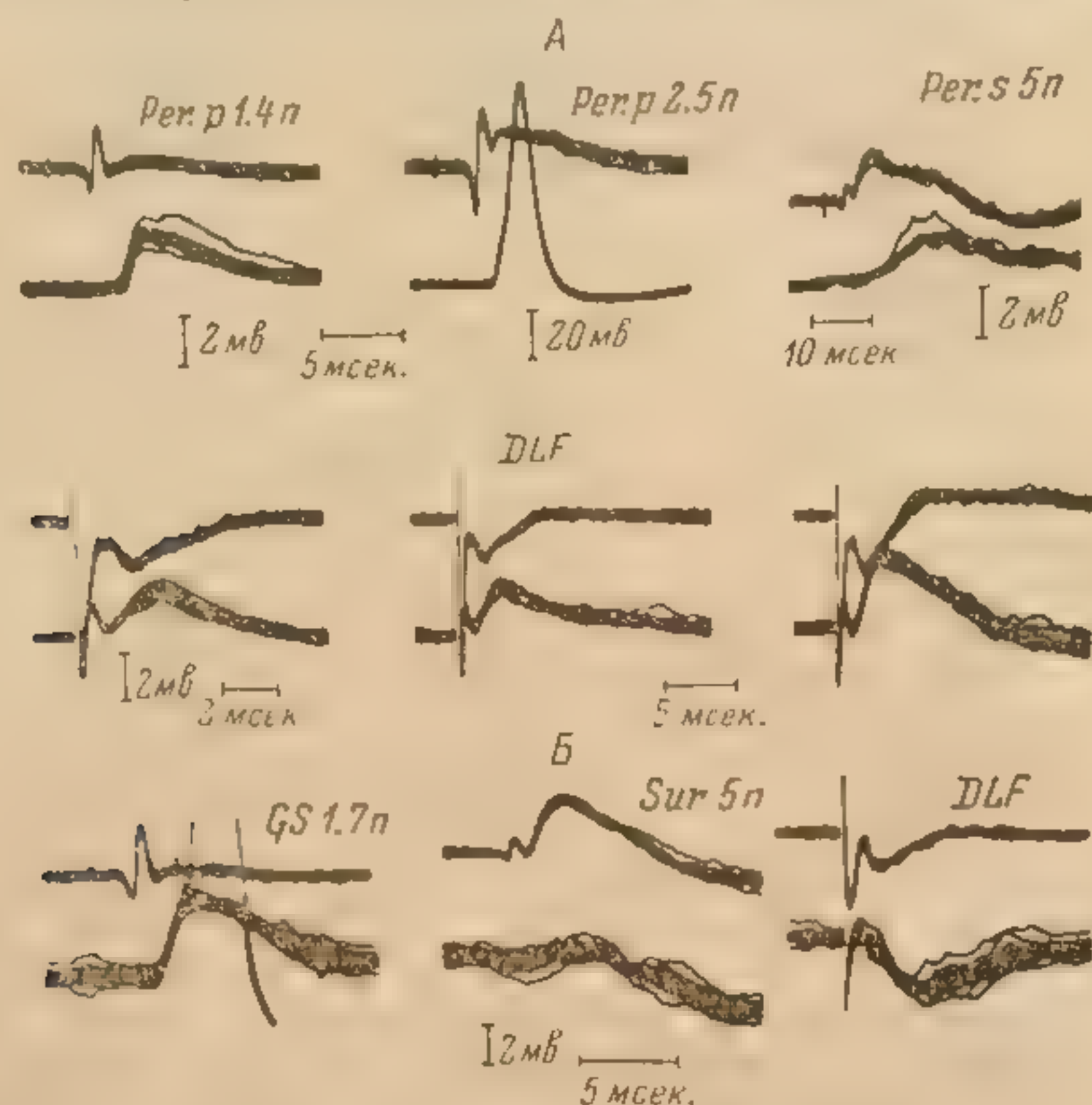


Рис. 16. ВПСП и ТПСП мотонейронов спинного мозга кошки, вызываемые раздражением проприоспинальных аксонов дорсолатерального канатика. (Костюк и др., 1971).

А — флексорный мотонейрон; Б — экстензорный мотонейрон. Тип раздражаемой структуры и сила раздражения в величинах, кратных пороговой для наиболее возбудимых волокон, указаны возле каждой осциллограммы. Верхний луч — потенциал дорсальной поверхности мозга; нижний луч — внутриклеточное отведение. Per. p. — n. peroneus profundus; Per. s. — n. peroneus superficialis; GS — n. gastrocnemius+soleus; Sur. — n. suralis; DLF — дорсолатеральный канатик.

причем в большинстве случаев во флексорных клетках они представляют собой ВПСП, а в экстензорных — ТПСП (рис. 16). Скрытый период тех и других оказывается очень коротким, укладывающимся в принятые для моносинаптической передачи величины. Какие либо различия в нем для возбуждающих и тормозящих ответов отсутствуют — как средние их значения, так и минимальные показатели оказываются одинаковыми. Поэтому следует сделать заключение, что среди проприоспинальных нейронов, аксоны которых распространяются в белом веществе боковых канатиков на несколько сегментов и представляют собой относительно быстро проводящие миелинизированные волокна (со скоростью проведения, по нашим данным, порядка 40—50 м/сек.), есть как возбуждающие, так и тормозящие клетки.

Таким образом, интраспинальные тормозящие нейроны не представляют собой непременно короткоаксонные клетки, подобные клеткам Гольджи второго типа. Тормозящие синаптические окончания могут быть образованы и нейронами с достаточно длинным миелинизированным



аксоном, распространяющимся через несколько сегментов и обладающим высокой скоростью проведения.

Большой интерес представляет вопрос о возможности связи типа деятельности синаптических окончаний с особенностями их ультраструктуры, в частности со строением заполняющих их синаптических везикул.

Синаптические терминали, содержащие сферические или уплощенные везикулы, широко распространены в спинном мозге. Хотя, по данным Валберга (Walberg, 1966), электронномикроскопическое выявление этих двух типов синаптических пузырьков возможно только при альдегидной фиксации материала и представляет собой, таким образом, своеобразный артефакт, тем не менее оно несомненно отражает какие-то постоянные особенности протоплазмы окончаний различных нейронов. Поэтому сравнение ультраструктуры и функции соответствующих окончаний представляется очень важным.

В настоящее время еще нет подробных сведений об ультраструктуре синаптических окончаний различных функциональных типов нейронов в спинном мозге; но предварительные данные для некоторых из них говорят о том, что вряд ли можно считать универсальным вывод ряда исследователей о неперемной связи сферических пузырьков с возбуждающим действием терминали, а уплощенных — с тормозящим действием. Так, нами было проведено электронномикроскопическое изучение ультраструктуры окончаний в спинном мозге волокон кортикоспинального тракта, несомненно являющихся по своей функциональной природе возбуждающими (Dyachkova et al., 1971). Как уже указывалось ранее, окончания этих волокон располагаются преимущественно на вставочных нейронах латеральных участков V пластины по Рекседу (так называемой наружной базиллярной области по Кахалю). При изучении нормальной структуры этой области на препаратах, фиксированных путем прижизненной перфузии мозга глютаральдегидом, отчетливо видно, что на дендритах и соме ее нейронов обнаруживается два основных типа синаптических окончаний — со сферическими и уплощенными синаптическими везикулами (рис. 17). Везикулы первого типа имеют несколько большие средние размеры по сравнению с везикулами второго типа.

Аналогичное исследование было повторено у животных, у которых предварительно была удалена контралатеральная моторная область коры больших полушарий и у которых, следовательно, подверглись перерождению терминали кортикоспинальных волокон. Уже на вторые сутки после такой операции в части синаптических образований наружной базиллярной области могли быть обнаружены структурные изменения, характерные для дегенерирующих окончаний. Некоторая часть из них превращалась в электронноплотные массы, в которых цитоплазматические структуры (митохондрии, везикулы) сливались вместе (дегенерация по «темному» типу); большая часть же дегенерировала по «светлому» типу, при котором цитоплазматические структуры лизировались без их слияния и без нарушения целостности поверхностных мембран (рис. 17, Б). В первом случае структура синаптических везикул не могла быть точно определена; однако во втором в окончании обычно можно было найти некоторое количество сохранившихся везикул и, следовательно, определить их форму. Оказалось, что в большинстве случаев они были уплощенными, сферические везикулы наблюдались лишь в немногих дегенерирующих терминалях. Уплощенные синаптические везикулы иногда можно было обнаружить даже в терминалях, уже поглощенных фагоцитирующими глиальными клетками.

Таким образом, по крайней мере для кортикоспинальной системы представление о неперемной связи возбуждающей функции терминалей



со сферическими везикулами и тормозящей — с уплощенными не является правильным. Поэтому кажется более вероятным, что такая структурная особенность терминалей отражает какие-то другие свойства соответствующих нейронов — может быть, особенности их онтогенетического созревания, как это недавно предположил Мюнаини (Mugnaini, 1970), — и связь формы везикул с тормозящей или возбуждающей функцией является лишь косвенной.

Проблема идентификации нейронов, создающих пресинаптическое торможение, является еще более сложной, чем проблема идентификации нейрона постсинаптического торможения. До сих пор в спинном мозге не обнаружены такие структуры, в которых можно было бы прямо раз-

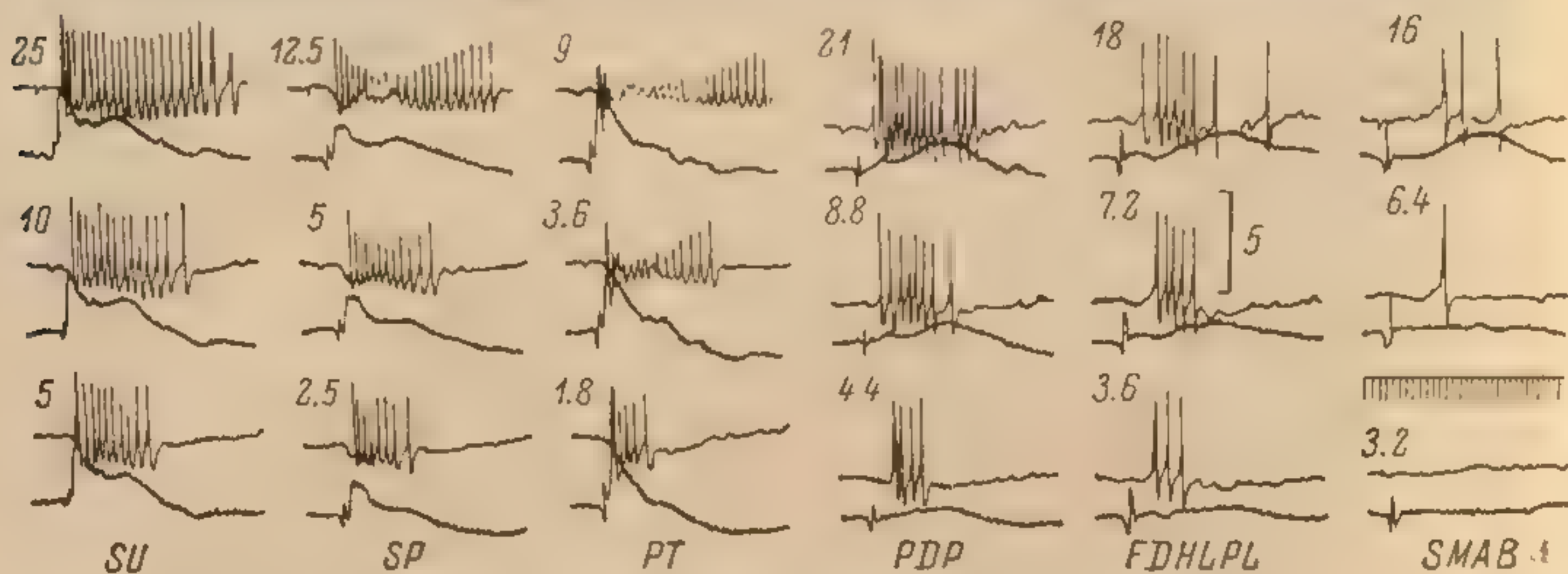


Рис. 18. Внеклеточное отведение разрядов предполагаемого Д-нейрона спинного мозга кошки (Eccles et al., 1962b).

Каждый столбик — ответы на различные по силе раздражения определенного нерва (сила раздражения указана как кратное пороговой силе). Верхний луч — микроэлектродное отведение; нижний луч — потенциал дорсальной поверхности мозга.  
 SU — n. suralis; SP — n. peroneus superficialis; PT — n. tibialis posterior; PDP — n. peroneus profundus; FDHLPL — n. flexor digitorum et hallucis longus plantaris; SMAB — n. semimembranosus + anterior biceps.

дражать эти гипотетические нейроны и таким образом вызывать пресинаптическое торможение моносинаптически (что, конечно, очень облегчило бы изучение его клеточных механизмов).

Центральный латентный период возникновения деполяризации первичных афферентов (ДПА) и пресинаптического торможения при любых условиях их воспроизведения (раздражение различных групп первичных афферентов, различных нисходящих систем) всегда достаточно велик (несколько миллисекунд). Поэтому наши сведения об этом торможении касаются процессов, вызываемых через ряд последовательных структур с неизвестной локализацией и связями. Можно только думать, что эти структуры включают в себя нейроны с короткими отростками, захватывающими один или несколько сегментов. Первоначально Экклс, Костюк и Шмидт (Eccles et al., 1962a) высказали предположение, что нейроны, по крайней мере промежуточного ядра (на глубине 1.65—2.55 мм от дорсальной поверхности мозга в 6—7-м поясничных сегментах, что соответствует IV—V пластинкам по Рекседу). В этой области были обнаружены клетки, кодирующие ДПА (кожные волокна и волокна групп II и III мышечных нервов), дисинаптически (рис. 18). При этом в них всегда возникал длительный (10—20 мсек.) разряд довольно высокой частоты (в одной из клеток — до 1250 имп./сек.). Наиболее значительная ДПА также создается воз-



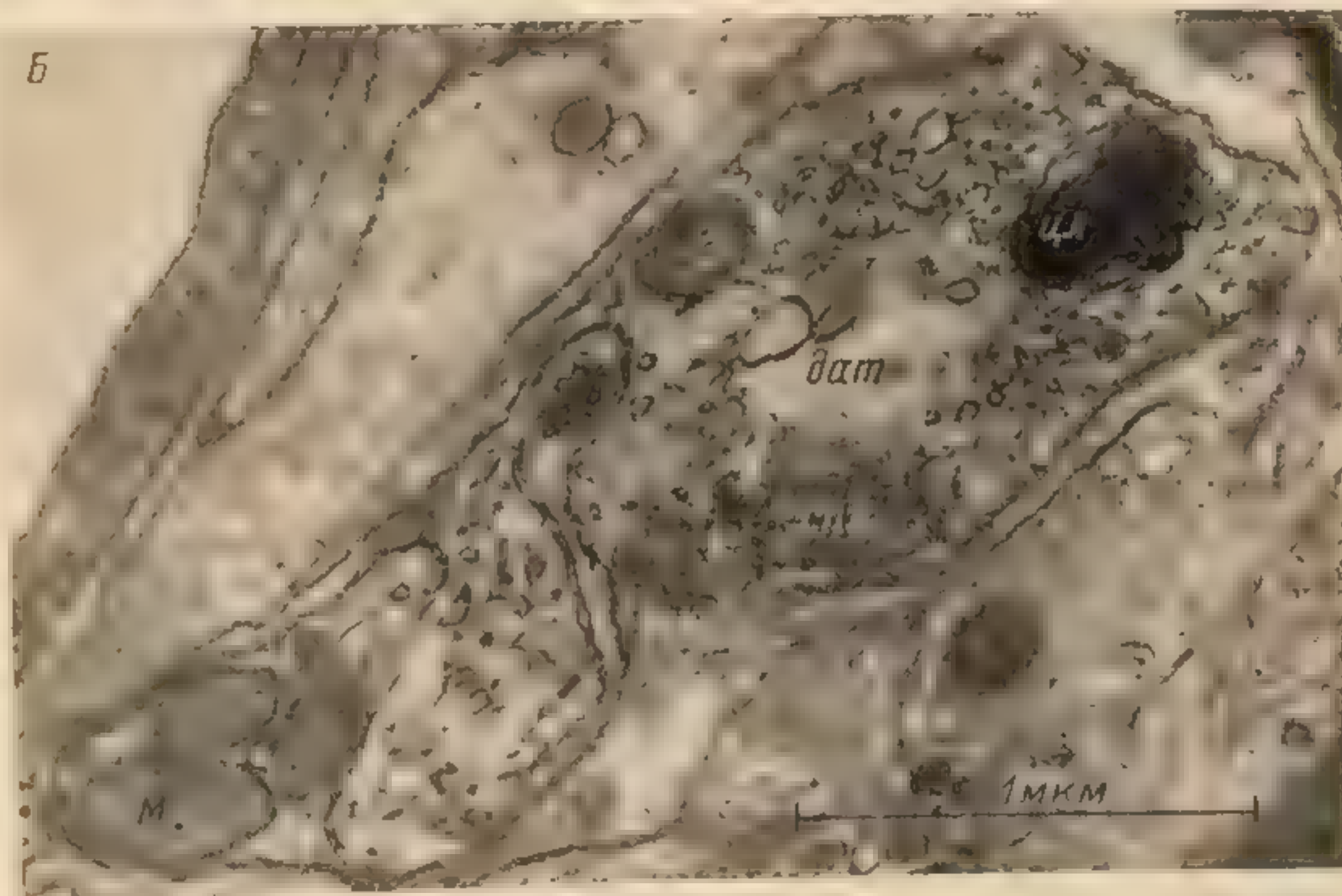
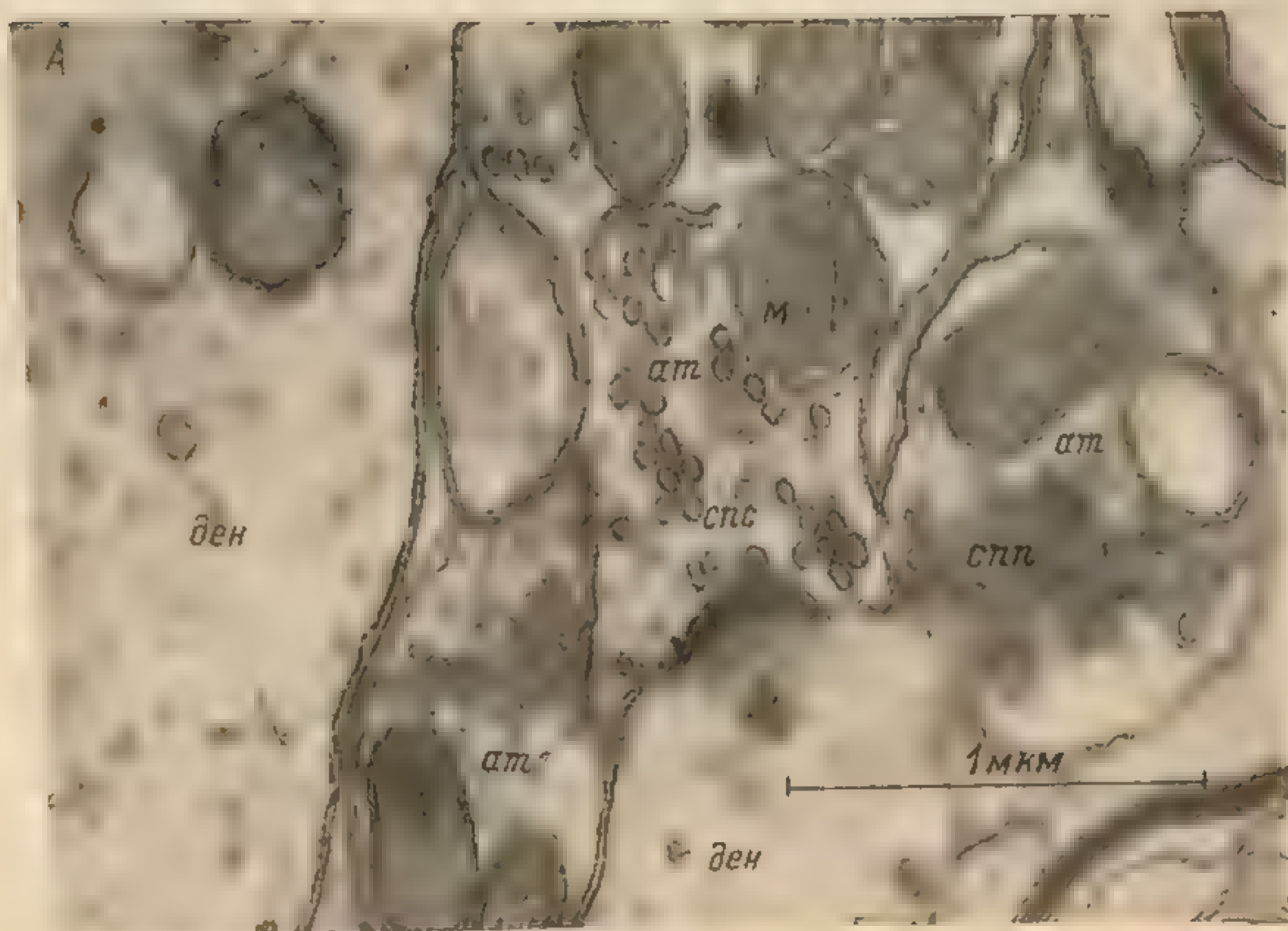


Рис. 17. Ультраструктура синаптических связей в наружной базиллярной области спинного мозга кошки, воспринимающей основное количество терминалей кортикоспинальных волокон. (Dyachkova et al., 1971).

А — нормальная структура; Б — дегенерация синаптической терминали после разрушения моторной области коры больших полушарий. ден — дендрит; ат — нормальная аксонная терминаль; дат — дегенерирующая аксонная терминаль; м — митохондрия; спс — синаптические пузырьки сферические; спп — синаптические пузырьки плоские; цл — цитолизомы.



[illegible]



буждением именно этих групп афферентов, а время ее нарастания составляет около 20 мсек. Предполагалось, что афферентная волна сначала активирует моносинаптически вставочные нейроны, которые в свою очередь возбуждают описанные выше «Д-клетки», а последние через аксоаксональные синапсы вызывают ДПА.

Такое предположение было лишено каких-либо морфологических подтверждений; на основании электрофизиологических данных позже были высказаны и другие предположения. Так, Уолл (Wall, 1962) на основании анализа фокальных потенциалов, возникающих спустя 20—30 мсек. после поступления афферентной волны в дорсальный рог, пришел к заключению, что ДПА связана с активностью нейронов желатинозной субстанции и лиссауэровского тракта.

По-видимому, все эти предположения могли бы приобрести значительно более твердую почву, если бы были получены морфологические данные о возможном субстрате создания ДПА, и в первую очередь о непосредственном субстрате деполяризующего влияния на терминали первичных афферентов. После того, как Грей (Gray, 1962) впервые описал в спинном мозге аксоаксональные синапсы, начались более целенаправленные поиски таких субстратов, и Ралстон обнаружил аксоаксональные соединения в области желатинозной субстанции (Ralston, 1965). Недавно Ретхейи и Сентаготай (Réthelyi, Szentágothai, 1969) дали более полное описание нейронных структур, которые образуют такие соединения. Они обнаружили на границе III и IV слоев по Рекседу особые нейроны пирамидного типа, которые, по-видимому, отдают короткие варикозно ветвящиеся аксоны в дорсальном направлении в желатинозную субстанцию, где они образуют сложные синаптические комплексы с дендритами ее нейронов и терминалями первичных афферентов. При этом варикозное окончание оказывается всегда пресинаптическим по отношению к множеству окончаний первичных афферентов, образуя одновременно аксодендритные контакты с желатинозными нейронами. Таким образом, нейроны желатинозной субстанции вместе с «пирамидными» нейронами, обнаруженными Ретхейи и Сентаготай, образуют цепочку обратной связи с терминалями первичных афферентов: желатинозные нейроны (а также, возможно, непосредственно первичные афференты и нисходящие волокна) активируют «пирамидные» нейроны, а те через свои варикозные терминали воздействуют вновь на терминали первичных афферентов и дополнительно активируют дендриты желатинозных нейронов, создавая возможности для усиленной реверберации импульсов в этой цепи.

На основании этих данных можно думать, что противоречия между предположениями Экклса и Уолла являются лишь кажущимися, — в создании ДПА могут участвовать одновременно как нейроны желатинозной субстанции, так и нейроны, расположенные в дорсальном роге более вентрально.

В связи с некоторыми успехами в идентификации тормозящих нейронов в спинном мозге очень существенным явилось бы и выяснение принципов организации синаптических входов к таким нейронам. Казалось бы, если тормозящие нейроны имеют своей целью лишь превращение возбуждающего действия первого импульса в тормозящее путем смены химического медиатора, то такие нейроны должны нести на себе лишь соответствующие возбуждающие входы. Однако мы знаем немало примеров из других отделов мозга, когда деятельность тормозящих нейронов организуется значительно более сложным образом — они сами могут быть объектом синаптического торможения.

Существуют экспериментальные факты в пользу того, что такая сложность характерна и для тормозящих нейронов в спинном мозге. Первоначально Вилсон и Бёрджес (Wilson, Burgess, 1962) на основании косвен-



ных данных пришли к выводу, что в цепи возвратного торможения, образованной аксонными коллатеральными мотонейронами и клетками Реншоу, возможно не только торможение, но и торможение торможения (дисторможение). Недавно этот вывод был подкреплен прямыми исследованиями активности клеток Реншоу — их разряд может быть в течение длительного времени заторможен ортодромной волной из афферентов сгибательного рефлекса (Bergmans et al., 1969). Более того, торможение торможения функционирует и в обратном направлении — возвратная волна из аксонных коллатералей может ослаблять торможение, создаваемое первичными афферентами группы Ia через сегментарные тормозящие нейроны (Hultborn et al., 1968). Создается впечатление, что по крайней мере эти типы тормозящих нейронов имеют на себе тормозящие синапсы, причем образующие их нейроны каким-то образом связаны между собой.

Есть основания думать, что торможение торможения возможно и в цепи пресинаптического торможения, хотя данные различных лабораторий здесь противоречивы. Так, Менделл и Уолл (Mendell, Wall, 1964) установили, что при селективном раздражении тонких волокон в составе афферентных нервов можно вызвать вместо деполяризации гиперполяризацию центральных терминалей первичных афферентов. Они предположили, что импульсы из таких волокон тормозят аппарат создания ДНА и таким образом вызывают торможение пресинаптического торможения (устраняют фоновую деполяризацию терминалей). Однако Циммерман (Zimmermann, 1968) не смог подтвердить эти данные; в его экспериментах раздражение тонких афферентов вызывало такую же ДПА, как и раздражение быстропроводящих волокон.

#### Аксосоматические и аксодендритные связи

Вторым существенным вопросом организации синаптических связей в спинном мозге является вопрос о происхождении и функциональной значимости синапсов, располагающихся на соме и дендритах спинальных нейронов. Электронномикроскопическое исследование структуры различных участков серого вещества показывает, что аксодендритные соединения составляют в них подавляющее большинство синапсов. Так, подсчет процентного соотношения аксодендритных и аксосоматических синапсов для наружных участков V пластины по Рекседу дает соответственно 84.5 и 12.1% (Dyachkova et al., 1971). Вероятно, и для других участков соотношения являются примерно такими же. При этом необходимо отметить, что дендритная поверхность некоторых спинальных нейронов дорсального рога, например V слоя, имеет значительное количество шипикоподобных выростов, а также тонких нитеподобных отростков, на которых всегда находится большое количество синаптических терминалей.

К сожалению, экспериментальное определение принадлежности терминалей к различным функциональным системам является весьма сложным, и исследования такого рода на спинном мозге только начинаются. Имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что для терминалей некоторых систем не характерно расположение строго только на соме или на дендритах. Так, первичные афференты группы Ia, моносинаптически заканчивающиеся на мотонейронах, по данным Сентаготай (Szentágothai, 1958), первоначально идут вдоль дендритов, образуя на пути несколько проходящих синапсов, а затем образуют концевую бляшку на соме. В соответствии с этим единичные ВПСН, регистрируемые из мотонейрона при возбуждении таких афферентов, как уже указывалось выше, весьма отличаются по временному течению, что подтверждает той же клетки (Burke, 1967).



По-видимому, так же организованы и синаптические соединения кортикоспинальных волокон с промежуточными нейронами спинного мозга. Электронномикроскопическое исследование распределения дегенерирующих терминалей после разрушения моторной области коры больших полушарий показывает, что хотя большинство из них лежит на дендритах, однако некоторое количество встречается и на соме (Dyachkova et al., 1971).

Вместе с тем, существуют системы, которые образуют на определенном типе нейронов исключительно аксодендритные соединения (хотя такое заключение приходится делать на основании главным образом не прямых данных). Такой особенностью обладает, например, вестибулоспинальная система, терминали которой никогда не заходят в область моторных ядер, но тем не менее могут, как уже указывалось, создавать несомненно моносинаптические ВПСН в мотонейронах. Поэтому вероятно, что синаптические терминали вестибулоспинальных волокон располагаются только на выходящих за пределы моторных ядер тонких разветвлениях дендритов мотонейронов. То же относится и к организации моносинаптических ретикуло-мотонейронных связей, поскольку терминали ретикулярных нейронов не прослеживаются в области моторных ядер. Такие системы дают возможность специального выяснения функциональных особенностей аксодендритных связей.

В первую очередь представляется несомненным, что эффективность возбуждающего действия таких синапсов, оцениваемая по способности генерации в клетке распространяющегося импульса, оказывается низкой. Даже при искусственном раздражении соответствующих ядер, вызывающем не встречающееся при естественной рефлекторной деятельности синхронное возбуждение большого количества пресинаптических волокон, ВПСН в мотонейронах достигает не более 2 мв, что значительно ниже порога генерации распространяющегося импульса (Преображенский и др., 1969; Шаповалов, 1970). Очевидно, вследствие того, что аксодендритные синапсы сами по себе вряд ли могут служить целям передачи сигналов в рефлекторной цепи, их действие может сказываться только при наличии других, более мощных возбуждающих входов и проявляется лишь в изменении порога возбуждения клетки.

Многими исследователями неоднократно обсуждался вопрос о наличии у дендритов механизма местного распространяющегося возбуждения, облегчающего передачу влияний от удаленных синапсов к соме. Нет каких-либо данных, которые показывали бы наличие такого механизма у мотонейронов, несмотря на очень большую протяженность их дендритного дерева. У неповрежденных клеток с высоким мембранным потенциалом не наблюдается промежуточных процессов между ВПСН и обычным соматодендритным пиком. Однако это заключение нельзя безоговорочно перенести на другие типы спинальных нейронов. Так, у нейронов столба Кларка способность к генерации оборотных пиков развития чрезвычайно сильно (Eide et al., 1969), и поэтому не исключено, что они могут возникать в их дендритах под действием аксодендритных синапсов. Уолл (Wall, 1965) на основании исследования внесклеточных электрических полей в дорсальном роге пришел к заключению, что в дендритах больших нейронов, простирающихся из области IV слоя в желатинозную субстанцию, при синаптическом возбуждении возникают распространяющиеся пики. В то же время в них отсутствуют пики при спонтанной активности или антидромном возбуждении клетки. Очевидно, что для таких клеток вывод о низкой эффективности аксодендритной активации не имеет силы. Однако для противоположного заключения необходимы более точные данные о течении основных процессов в дендритах таких клеток, получить которые пока нет возможности.



2) Вторым свойством аксодендритной передачи является относительная длительность возникающих при ней ПСП и их неустойчивость по отношению к разрушающему действию распространяющихся импульсов. Поэтому такие ПСП при поступлении ритмической пресинаптической импульсации значительно легче могут суммироваться друг с другом, создавая стойкие изменения мембранного потенциала и соответственно возбудимости клетки. Примеры такой стойкости дендритно вызванных ВПСП в мотонейронах грудных сегментов при вестибуло-спинальных и ретикуло-спинальных влияниях показаны на рис. 19 (Преображенский и др., 1969). Как видно, эффективность поддержания постоянного уровня деполяризации при этом оказывается неодинаковой, что, возможно, отражает внутренние

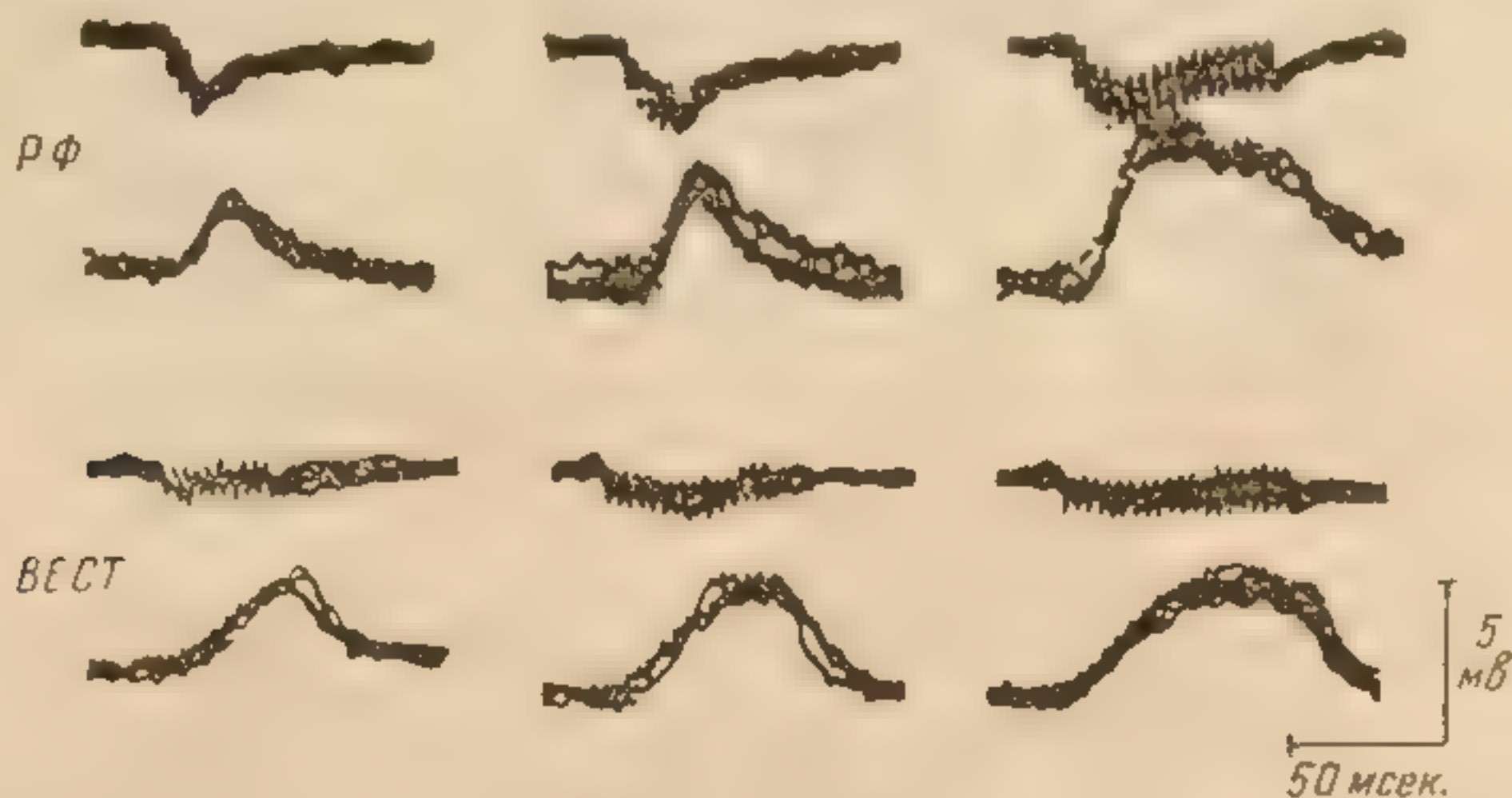


Рис. 19. ВПСП мотонейрона грудного отдела спинного мозга кошки, вызванные ритмическим раздражением ретикулярной формации и ядра Дейтерса разным числом стимулов (Преображенский и др., 1969).

РФ — раздражение гигантоклеточного ядра ретикулярной формации; ВЕСТ — раздражение ядра Дейтерса. Верхний луч — потенциал дорсальной поверхности мозга; нижний луч — внутриклеточное отведение.

особенности терминалей вестибуло-спинальных волокон (различную скорость «истощения» и «мобилизации» медиатора).

На этом основании можно, по-видимому, принять обычно а priori полагаемый вывод, что аксодендритные соединения должны осуществлять тонический контроль возбудимости клеток, а широко разветвленное дендритное дерево увеличивает воспринимаемую поверхность для такого контроля со стороны различных мозговых систем. Клетка в целом может оценивать относительную важность поступающих от них сигналов лишь по степени вызываемого ими сдвига мембранного потенциала в области генерации распространяющихся импульсов. Возможная более тонкая анализирующая роль дендритов, основанная на способности их к генерации собственных распространяющихся импульсов, затем уже вторично анализируемых в соме, требует для спинальных нейронов еще дополнительного подтверждения.

Несомненно, что моносинаптические связи первичных афферентов или длинных нисходящих путей со спинальными нейронами представляют лишь небольшое количество расположенных на них синаптических соединений. Большинство синапсов образовано аксонами вставочных нейронов, в том числе и подавляющее большинство тормозящих окончаний. Морфологическое определение локализации таких окончаний пока практически невозможно, и определенные заключения по этому поводу можно сделать лишь на основании функциональных признаков. Так, как уже указывалось выше, ТПСП мотонейронов, вызываемые возбуждением первичных афферентов группы Ia, всегда сопровождаются существенными изменениями сопротивления мембраны их сомы. По данным Шапо-

к сепарации  
и мажорно

расположен  
тормозной синапс  
собирает

Постсинаптически  
в области коры  
Остаточные: 1 — получен  
из ретикулярной формации, зап.  
его введения; 3 — после электр  
ионов хлора (то

в первый момент посл  
время ТПСП, создав  
тормозного тракта (Ва  
раз медленнее, так ч  
электр.форетическая  
и лиризации в Д  
Такие же различия  
в мотонейронах пнх  
сегментарными вл  
таться лишь при пост  
зла. ТПСП же, в  
для такой инъекции у  
Преображенский, 1966; К  
По-видимому, необ  
связанных ТПСП; име  
связи, относящиеся  
к аксодендрит  
и другим спинал  
и являются соби  
такого ро. а. Пре  
и в аксодендрит  
и в тормозных влия  
и в области



валова (1968), то же имеет место при развитии ТПСР вестибулярного происхождения. Эти данные можно рассматривать как указание на преимущественную локализацию тормозящих синаптических окончаний в мотонейронах на some или близлежащих участках дендритов, что с точки зрения эффективности тормозящего действия несомненно очень выгодно. Вместе с тем, вряд ли следует на основании этих данных заключать, что все тормозящие синаптические окончания должны непременно располагаться на some спинальных нейронов. Рассмотрение скорости, с которой происходит превращение гиперполяризации в деполяризацию в связи с инъекцией ионов хлора из микроэлектрода, показывает, что для различных форм ТПСР она существенно различается (Костюк, 1968). Среди исследованных нами реакций чрезвычайно быстро извращаются при этом коротколатентные ТПСР, создаваемые в экстензорных мотонейронах системой быстропроводящих путей в пирамидном тракте. Даже под влиянием простой диффузии хлористого калия из микроэлектрода извращение этих ТПСР происходит с такой скоростью, что их часто удается проследить лишь

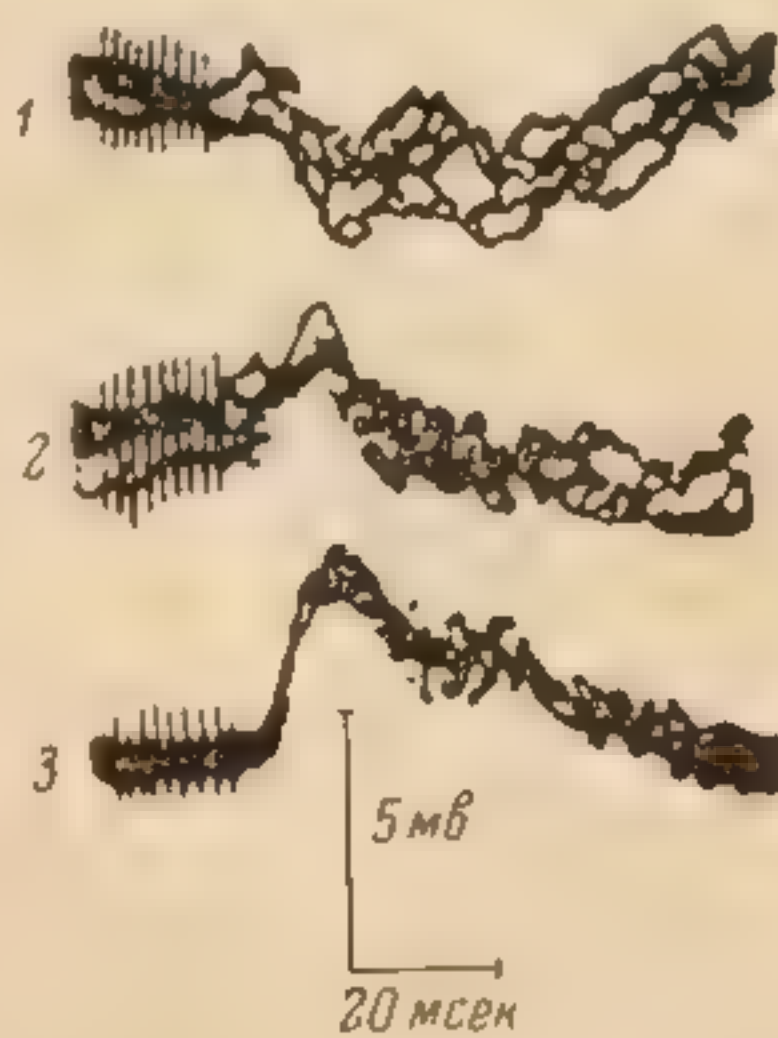


Рис. 20. Постсинаптические потенциалы в экстензорном мотонейроне спинного мозга кошки при раздражении моторной области коры серией стимулов (Костюк, 1968).

Осциллограммы: 1 — получена сразу после введения в клетку микроэлектрода, заполненного KCl; 2 — спустя 1 мин. после его введения; 3 — после электрофоретического введения в клетку ионов хлора (ток  $5 \cdot 10^{-6}$  а, 15 сек.).

в первый момент после введения микроэлектрода в клетку. В то же время ТПСР, создаваемые системой медленнопроводящих волокон пирамидного тракта (Василенко, Костюк, 1966), извращаются в несколько раз медленнее, так что необходима очень длительная диффузия или электрофоретическая инъекция для того, чтобы превратить их из гиперполяризационных в деполяризационные (рис. 20).

Такие же различия наблюдаются при сравнении ТПСР, создаваемых в мотонейронах нисходящими влияниями из ретикулярной формации и сегментарными влияниями. Ретикулярные ТПСР начинали извращаться лишь при поступлении в клетку значительного количества ионов хлора. ТПСР же, вызванный из афферентов сгибательного рефлекса, при такой инъекции уже претерпевал большие изменения (Костюк, Преображенский, 1966; Костюк, 1968).

По видимому, необходимы более подробные исследования особенностей таких ТПСР; имеющиеся данные позволяют думать, что тормозящие синапсы, относящиеся к системам тонического контроля (медленнопроводящие волокна пирамидного тракта, ретикулоспинальные волокна), являются аксодендритными.

Таким образом, вряд ли следует рассматривать дендриты мотонейронов и других спинальных нейронов лишь как собиратели возбуждающих тонических влияний от различных мозговых систем; по видимому, они являются собирателями как возбуждающих, так и тормозящих влияний такого рода. При этом аксодендритные тормозящие влияния могут быть высокоэффективными в отношении подавления аксодендритных же возбуждающих влияний, не оказывая в то же время существенного прямого тормозящего действия на генерацию в клетке распространяющегося импульса.



Изложенные выше данные о природе синаптической передачи и организации синаптических связей в спинном мозге можно резюмировать следующим образом.

Два вида синаптических влияний, которые обнаруживаются в спинальных нейронах, связаны с деятельностью особых синаптических терминалей и основываются на специфических изменениях ионной проницаемости постсинаптической мембраны. В настоящее время нет данных о том, что эти изменения могут иметь качественно различный характер у различных нейронов; правда, существующие методы не позволяют прямо исследовать природу синаптических процессов в дендритах спинальных нейронов и заключения о ней делаются по аналогии с синаптическими процессами в соме.

Синаптическое действие во всех синапсах осуществляется в виде дискретных элементарных действий («квантов»), количество которых на импульс в каждом окончании может существенно варьировать (от одного до многих десятков), что определяется, по-видимому, размером синаптической терминали или ее активной зоны. Кроме того, эффективность действия окончаний изменяется и по ходу его деятельности, ослабевая или усиливаясь в зависимости от частоты пресинаптической импульсации. Эта эффективность при равных условиях может рассматриваться как выражение количества квантов, находящихся в немедленном распоряжении нервного импульса. Последнее может уменьшаться либо, наоборот, увеличиваться за счет гипотетического процесса внутриклеточной «мобилизации». При отделении синаптического окончания от его клетки процесс мобилизации нарушается в первую очередь. Скорости процессов истощения и мобилизации по неизвестной причине различны у окончаний различных нейронов.

Эффективность синаптического действия окончаний может быть ослаблена внешними по отношению к ним влияниями, приводящими к стойкой их деполяризации (пресинаптическое торможение). Эта деполяризация создается, вероятно, системой аксоаксональных синапсов, ионные механизмы действия которых пока недоступны для прямого изучения.

Все терминали первичных афферентов на спинальных нейронах являются возбуждающими; такими же являются и терминали волокон, поступающих в спинной мозг из головного мозга (известно лишь одно исключение из этого правила). Превращение возбуждающего постсинаптического действия в постсинаптическое тормозящее осуществляется спинальными нейронами, которые могут быть как короткоаксонными (II типа Гольджи), так и проприоспинальными, соединяющими различные спинальные сегменты. По-видимому, тормозящие нейроны не отличаются от возбуждающих какими-либо специфическими особенностями деятельности, за исключением типа выделяемого медиатора. Хотя в настоящее время нет сведений об ультраструктурных особенностях терминалей тормозящих нейронов в спинном мозге, однако косвенные данные не позволяют еще принять предположение, что их действие непременно связано с наличием в них специальных (уплощенных) везикул. Возникновение пресинаптического торможения также обеспечивается деятельностью особых нейронов, образующих аксоаксональные синапсы на терминалях первичных афферентов; однако данные об их локализации и структуре пока весьма ограничены.

Тормозящие нейроны могут в свою очередь нести на себе не только возбуждающие, но и тормозящие окончания других тормозящих нейронов, в результате чего возможно торможение торможения (дисторможение).

На спинальных нейронах нет фиксированной локализации какого-либо из видов терминалей — возбуждающего или тормозящего — на



определенных участках их поверхности. И те, и другие могут располагаться как на дендритах, так и на соматических клетках. Однако в случае дендритной локализации действие возбуждающих синапсов отличается малой эффективностью и способностью к стойкому накоплению; оно может эффективно подавляться действием дендритных тормозящих синапсов, хотя последние сами по себе могут и не оказывать существенного влияния на возбудимость соматических клеток.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Василенко Д. А., Вучо Й. — Журн. высш. нервн. деят., 1966, 16, 52.  
Василенко Д. А., Задорожный А. Г., Костюк П. Г. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1967, 64, в. 11, 20.  
Василенко Д. А., Костюк П. Г. — ДАН СССР, 1966, 169, 731.  
Костюк П. Г. — ДАН СССР, 1958, 119, 1255.  
Костюк П. Г. — В сб.: Синаптические процессы, Киев, 1968, 169.  
Костюк П. Г., Василенко Д. А., Задорожный А. Г. — Нейрофизиология, 1969, 1, 5.  
Костюк П. Г., Пилевский А. И. — Нейрофизиология, 1969, 1, 158.  
Костюк П. Г., Преображенский М. М. — Физиол. журн. АН УРСР, 1966, 12, 712.  
Костюк П. Г., Савоськина Л. А. — Физиол. журн. СССР, 1966, 52, 795.  
Преображенский Н. Н., Беженару Н. С., Гокин А. П. — Нейрофизиология, 1969, 1, 243.  
Шаповалов А. И. — В сб.: Синаптические процессы, Киев, 1968, 215.  
Шаповалов А. И. — Нейрофизиология, 1970, 2, 203.  
Шаповалов А. И., Грантынь А. А., Курчавый Г. Г. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1967, 64, 7, 3.  
Шаповалов А. И., Курчавый Г. Г., Строганова М. Л. — Физиол. журн. СССР, 1966, 52, 1401.  
Araki T., Eccles J., Ito M. — J. Physiol., London, 1960, 154, 354.  
Araki T., Ito M., Kostyuk P., Oscarsson O., Oshima T. — Nature, 1962, 196, 1319.  
Araki T., Ito M., Oscarsson O. — J. Physiol., London, 1961, 159, 410.  
Bergmans J., Burke R., Lundberg A. — Brain Research, 1969, 13, 600.  
Blankenship J. — J. Neurophysiol., 1968, 31, 186.  
Blankenship J., Kuno M. — J. Neurophysiol., 1968, 31, 195.  
Brock L., Coombs J., Eccles J. — Proc. Univ. Otago Med. Sch., 1951, 29, 14.  
Burke R. — J. Neurophysiol., 1967, 30, 1114.  
Cajal R. Histologie du systeme nerveux de l'Homme et des Vertebres. Paris, Maloine, 1909.  
Colomo F., Erulkar S. — J. Physiol., London, 1968, 199, 205.  
Coombs J., Eccles J., Fatt P. — J. Physiol., London, 1955a, 130, 326.  
Coombs J., Eccles J., Fatt P. — J. Physiol., London, 1955b, 130, 374.  
Curtis D., Eccles J. — J. Physiol., London, 1960, 150, 374.  
Dyachkova L., Kostyuk P., Pogorelaya N. — Exp. Brain Res., 1971, 12, 405.  
Eccles J. The Neurophysiological Basis of Mind. Oxford, Clarendon Press, 1953.  
Eccles J. Physiology of Nerve Cells. London University Press, 1957.  
Eccles J. The Physiology of Synapses. Springer-Verlag, Berlin Göttingen-Heidelberg, 1964.  
Eccles J., Eccles R., Ito M. — Proc. Royal Soc. B., 1964a, 160, 197.  
Eccles J., Eccles R., Ito M. — Proc. Royal Soc. B., 1964b, 160, 181.  
Eccles J., Kostyuk P., Schmidt R. — J. Physiol., London, 1962a, 161, 237.  
Eccles J., Kostyuk P., Schmidt R. — J. Physiol., London, 1962b, 162, 138.  
Eccles J., Magni F., Willis W. — J. Physiol., London, 1962c, 160, 62.  
Eccles J., Schmidt R., Willis W. — J. Neurophysiol., 1963, 26, 523.  
Eide E., Fedina L., Jansen J., Lundberg A., Vyklicky L. — Nature, 1967, 215, 1176.  
Eide E., Fedina L., Jansen J., Lundberg A., Vyklicky L. — Acta Physiol. Scand., 1969, 77, 145.  
Eide E., Lundberg A., Voorhoeve P. — Acta Physiol. Scand., 1961, 53, 185.  
Frank K., Fuortes M. — Fed. Proc., 1957, 16, 39.  
Gray E. — Nature, 1962, 193, 82.



- Hubbard J., Stenhouse D., Eccles R. — Science, 1967, 157, 330.  
 Hultborn H., Jankowska E., Lindström S. — Acta Physiol. Scand., 1968, 73, 41.  
 Hunt C. — J. Gen. Physiol., 1955, 38, 813.  
 Ito M., Kostyuk P., Oshima T. — J. Physiol., 1962, 164, 150.  
 Katz B., Miledi R. — J. Physiol., London, 1963, 168, 389.  
 Kostyuk P. — In: The effect of use and disuse on neuromuscular junction. Publ. House of Czechosl. Acad. Sci., Prague, 1963, 291.  
 Kostyuk P. — In: Studies in Physiology, Springer-Verlag, 1965, 133.  
 Kostyuk P., Vasilenko D. — Proceedings of the IEEE, 1968, 56, 1049.  
 Kuno M. — J. Physiol., London, 1964, 175, 81.  
 Kuno M., Miyahara J. — Neurophysiol., 1968, 31, 624.  
 Kuno M., Miyahara J. — J. Physiol., London, 1969a, 201, 465.  
 Kuno M., Miyahara J. — J. Physiol., London, 1969b, 201, 479.  
 Landgren S., Phillips C., Porter R. — J. Physiol., London, 1962, 161, 91.  
 Lloyd D. — J. Neurophysiol., 1941, 4, 184.  
 Lloyd D. — J. Neurophysiol., 1943, 6, 111.  
 Lloyd D. — J. Gen. Physiol., 1949, 33, 147.  
 Lloyd D. — In: Cold Springs Harbor Symp. Quant. Biol., 1952, 17, 203.  
 Lloyd D., Wilson V. — J. Gen. Physiol., 1959, 42, 1219.  
 Lund S., Pompeiano O. — Experientia, 1965, 21, 602.  
 Mendell L., Wall P. — J. Physiol., London, 1964, 172, 274.  
 Mugnaini E. — Brain Res., 1970, 17, 169.  
 Ralston H. — Z. Zellforsch., 1965, 67, 1.  
 Renshaw B. — J. Neurophysiol., 1940, 3, 373.  
 Réthelyi M., Szentágothai J. — Exper. Brain Res., 1969, 7, 258.  
 Smith T., Wuerker R., Frank K. — J. Neurophysiol., 1967, 30, 1072.  
 Szentágothai J. — Acta Morphol. Hungar., 1958, 8, 287.  
 Szentágothai J., Albert A. — Acta Morphol. Hungar., 1955, 5, 43.  
 Walberg F. — Acta Anatom., Basel, 1966, 65, 224.  
 Wall P. — J. Physiol., London, 1962, 164, 508.  
 Wall P. — J. Physiol., London, 1965, 180, 116.  
 Wilson V., Burgess P. — J. Neurophysiol., 1962, 25, 329.  
 Wilson V., Yoshida M. — Exp. Brain Res., 1969, 9, 365.  
 Woodbury J., Patton H. — In: Cold Springs Harbor Symp. Quant. Biol., 1952, 17, 185.  
 Zimmermann M. — Proc. Inter. Union Phys. Sciences, Washington, 1968, 7, 481.

ВНУТРЕННИЙ  
 СИНАПТИЧЕСКИЙ  
 ГОЛОВНОГО

за последние два десятилетия наших знаний об основах синаптической передачи. 1959, 1961, 1962, 1967), в анализе синаптических процессов в центральной нервной системе млекопитающих. Синаптические процессы в своей аналогии тем, что в них участвуют электрические системы. В то же время синаптические процессы в различных типах нейронов имеют свои особенности, ключ к разгадке которых лежит в понимании проводящих путей и, так же, как и в понимании деятельности для нейробиологов. Правильное понимание синаптических процессов развития и выяснение роли различных ритмов головного мозга в реакциях, а также в синаптической передаче и нервной деятельности.

# I. СИНАПТИЧЕСКИЕ

Рассуждающие и то же самое, что и в ГПСИ, улавливалось зарекомендовало себя. Характеристики различных животных, в том числе и человека, выше, что характерно для млекопитающих. Мы знаем, что в мозге человека и животных существуют различные потенциалы, в том числе и потенциалы, связанные с различными травмами. Выводы из исследований ГПСИ, за последние годы, показывают, что в мозге человека и животных существуют различные потенциалы, в том числе и потенциалы, связанные с различными травмами. Выводы из исследований ГПСИ, за последние годы, показывают, что в мозге человека и животных существуют различные потенциалы, в том числе и потенциалы, связанные с различными травмами.



# ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Д. Пурпура

Медицинский Колледж А. Эйнштейна, США

За последние два десятилетия достигнуты большие успехи в расширении наших знаний об основных процессах в синапсах (Eccles, 1957, 1964; Grundfest, 1959, 1961, 1966; Katz, 1966) и функциональном значении таких факторов, как геометрия клетки и локализация синаптических входов (Rall, 1962, 1967), в анализе синаптической организации мозга млекопитающих (Purpura, 1959). С момента широкого внедрения методики внутриклеточной регистрации почти все нейроны центральной нервной системы млекопитающих были исследованы с точки зрения изучения синаптических процессов в них.

Синаптические процессы в головном мозге млекопитающих в основе своей аналогичны тем, которые были обнаружены в более простых синаптических системах. В то же время поражает огромная вариабельность процессов синаптической активации в функционально и морфологически различных типах нейронов головного мозга. Именно эта особенность дает ключ к разгадке организации и функциональных свойств различных проводящих путей и, таким образом, приобретает исключительную важность для нейробиологии.

Правильное понимание того, «как работает мозг», требует детального анализа процессов развития и созревания синаптических связей. Необходимо уяснить роль различных синаптических структур в генезе электрических ритмов головного мозга, особенности которых связаны с поведенческими реакциями, а также понять, как взаимодействие функционально различных синаптических систем приводит к интегративным процессам высшей нервной деятельности.

## 1. СИНАПТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В НЕЗРЕЛОЙ КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы (ВПСП и ТПСП) удавалось зарегистрировать у новорожденных и молодых котят после адекватного раздражения афферентных путей (Naka, 1964; Wilson, 1962). Характеристики этих потенциалов не отличались от наблюдаемых у взрослых животных, хотя амплитуда моносинаптических ВПСП была несколько выше, что частично связано с высоким входным сопротивлением незрелых мотонейронов (Eccles et al., 1963).

Мембранный потенциал порядка 40—60 мв регистрировался от незрелых нейронов мозговой коры у новорожденных котят, если введение электрода не травмировало клетку.

Вызванные ПСП, зарегистрированные в незрелых корковых нейронах у новорожденных котят, обычно имеют большую амплитуду, более медленное течение и большую продолжительность, чем аналогичные ПСП у взрослых животных (Purpura, Shofer et al., 1965).



Несмотря на то, что специфические ВПСП в незрелой сенсомоторной коре достигают значительной амплитуды, они редко приводят к появлению пиковых разрядов (рис. 1).

Особенно низкий уровень ответоспособности незрелых нейронов отмечается у котят в первые семь дней после рождения и это согласуется с относительно слабо выраженной спонтанной активностью незрелых

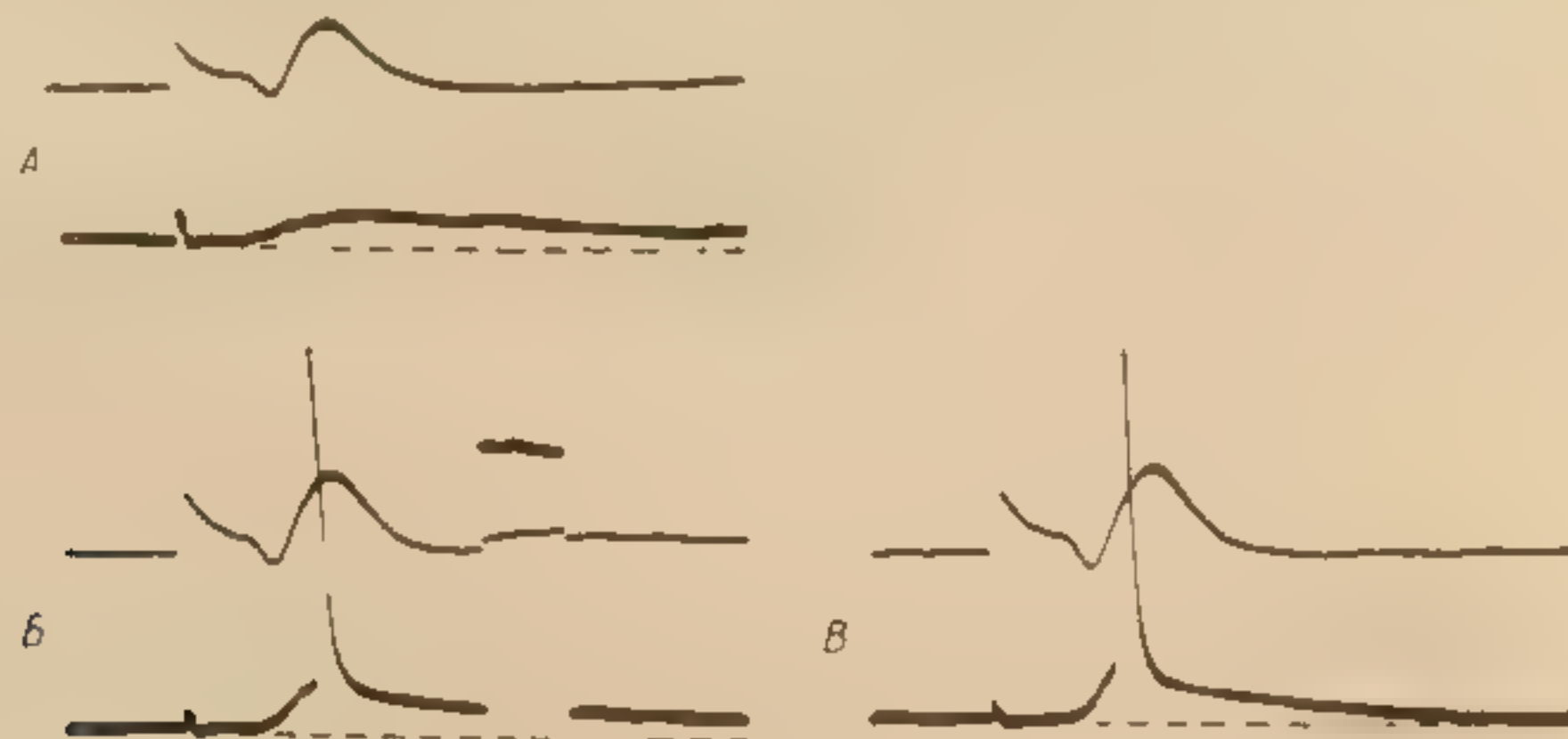


Рис. 1. Длительные ВПСП (80—100 мсек.) нейрона соматосенсорной коры 6-дневного котенка на раздражение вентролатерального отдела таламуса (Purpura, Shofer et al., 1965).

На верхнем лине этого и последующих рисунков — активность поверхности коры. Электроотрицательность соответствует отклонению вправо. А — слабое раздражение таламуса, Б, В — усиление раздражения ускоряет нарастание и увеличивает амплитуду ВПСП, возникает ПД. Калибровка на В — 50 мВ, 20 мсек.

корковых клеток, которая наблюдалась и при внеклеточном отведении (Huttenlocher, 1967; Armstrong-James, 1970).

Отсутствие спонтанной активности в нейронных цепях незрелой коры не обязательно должно рассматриваться как доказательство отсутствия функционирующих синаптических структур, поскольку в ответ на ритмическое раздражение таламокортикальных путей в нейронах коры у моло-

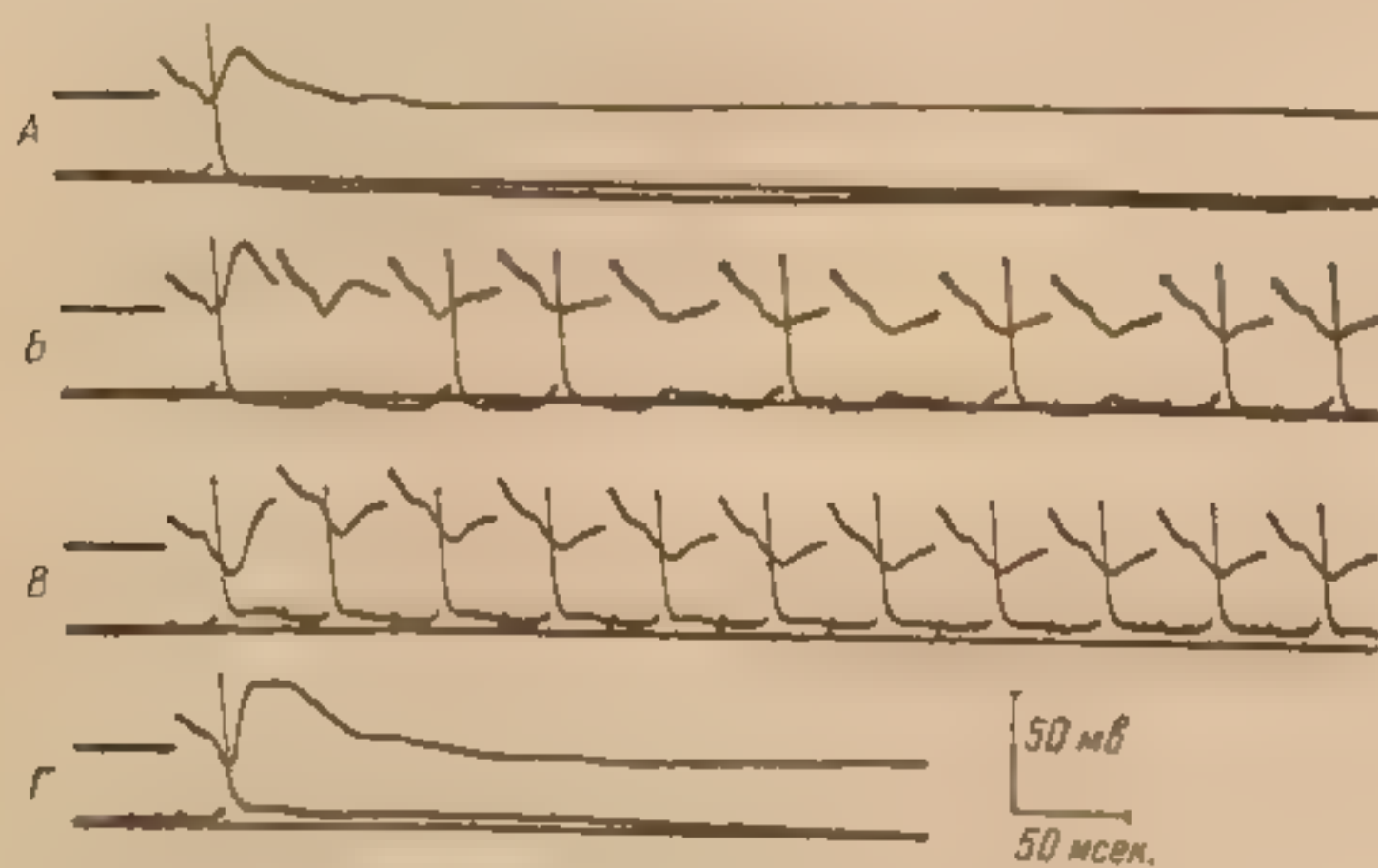


Рис. 2. Уменьшение ТПСП и увеличение ВПСП нейрона 6-дневного котенка в ответ на ритмическое раздражение вентролатерального отдела таламуса. (Purpura, Shofer et al., 1965).

Исходная линия потенциала покоя мембраны представлена на третьем лине. А — ВП коры сопровождается клеточным разрядом и последующим продолжительным ТПСП; Б — ритмическое раздражение таламуса (20 гц); В — через 20 сек. после Б; Г — через 10 сек. после В.

дых котят удается наблюдать сложную картину возбуждающих и тормозных взаимодействий (рис. 2). Эти продолжительные реакции в виде изменений синаптической активности свидетельствуют о том, что рано сформировавшиеся генетически обусловленные виды синаптических связей уже могут давать ответы, которые в основном тождественны реакциям у взрослых животных, как это было показано на незрелой первичной зрительной коре котят (Hubel, Wiesel, 1963b). Однако из этих фактов совершенно не следует вывод, что процессы обработки информации в синаптических системах незрелого мозга в качественном и количественном отношении аналогичны тем, которые совершаются в коре зрелых животных (Huvä-

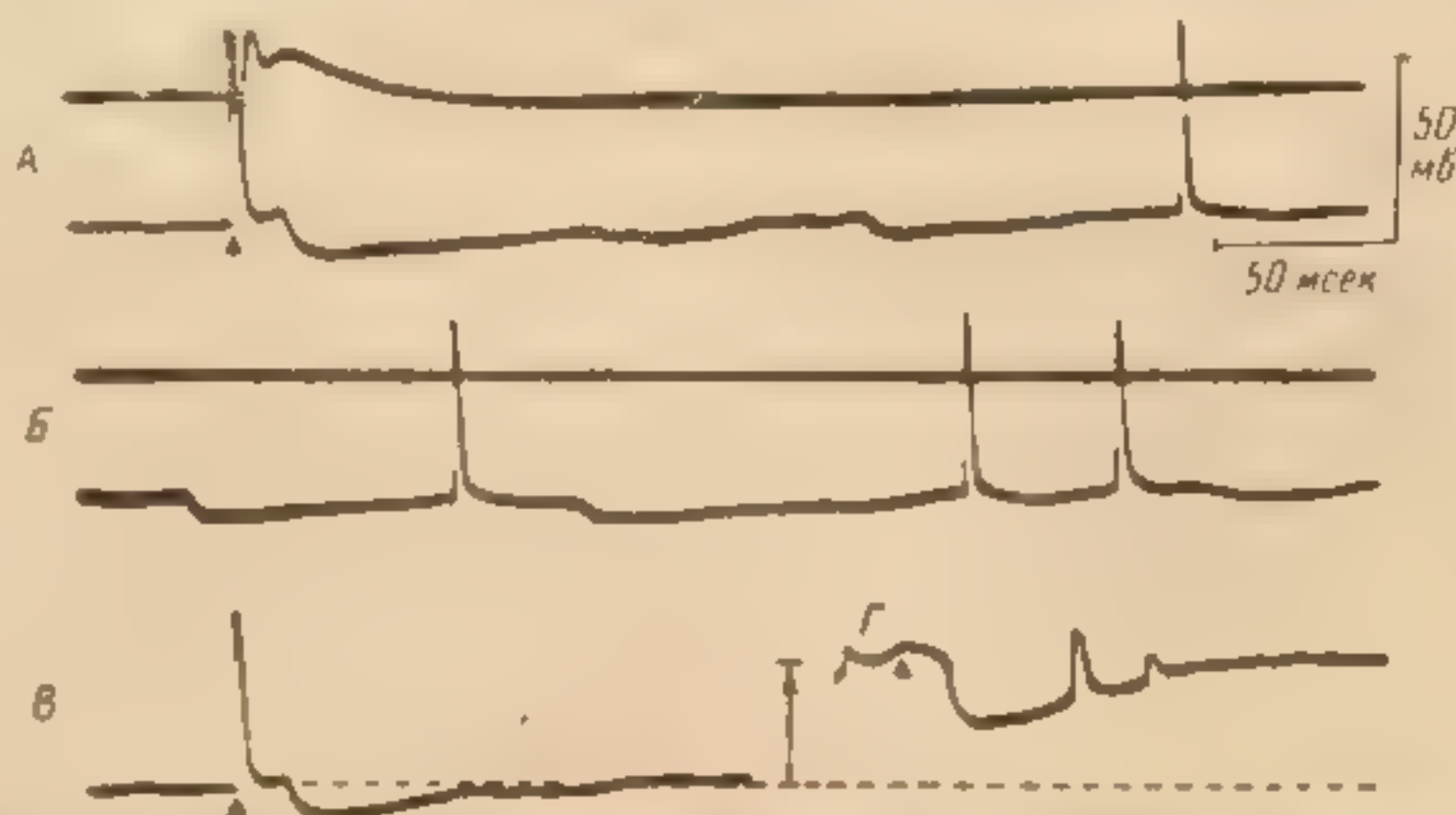


rinen, 1966; Bergström, 1969; Shofer et al., 1969; Woodward et al., 1969; Purpura, Shofer, 1971).

Хотя в раннем постнатальном периоде удается зарегистрировать ВНСП в незрелых корковых нейронах (рис. 2), эти постсинаптические потенциалы встречаются не так часто и не так четко выражены, как ТПСН (Purpura, Shofer et al., 1965). Действительно, одной из самых интересных особенностей, найденных при внутриклеточном исследовании незрелой новой коры и незрелого гиппокампа (рис. 3), является частота, с которой обнаруживаются продолжительные ТПСН (Purpura et al., 1968b). Эти наблюдения особенно важны в связи с морфологическими данными, указывающими на то, что в ранних стадиях постнатального развития синапсы располагаются в основном, если не исключительно, на дендритах незрелых нейронов (Voeller et al., 1963; Schwartz et al., 1968).

Рис. 3. ТПСН на раздражение свода и спонтанно возникающие ТПСН гиппокампального нейрона трехдневного котенка (Purpura et al., 1968b).

Артефакт раздражения указан стрелкой. Клетку раздражали через отводящий микроэлектрод. А — вслед за вызванным прямым раздражением ПД генерируется небольшой ВПСН, который переходит в ТПСН (80 мсек.), второй ТПСН и спонтанный ПД возникают после вызванного ТПСН; Б — дополнительно спонтанно возникающие ТПСН и ПД. В — ответы, как и на А, перед частичной деполяризацией; Г — после частичной деполяризации свода; на Г видно несколько неполных ПД на нисходящей фазе возрастающего после деполяризации мембраны ТПСН



У взрослых животных возникновение продолжительных ТПСН в гиппокампе (Andersen, Eccles et al., 1964a, 1964b) и других корковых структурах (Eccles, 1969) связывается с функцией аксосоматических синапсов. Поэтому возникает важный вопрос о перемещении и дифференцировке новых синаптических путей как главном процессе, связанном с появлением синапсов в течение постнатального развития головного мозга млекопитающих (Purpura, 1969a).

Дополнительные вопросы возникают в связи с большой продолжительностью ТПСН в незрелых нейронах. Ритмическая активность тормозных интернейронов, временная дисперсия в пресинаптических проводящих путях и стойкий эффект тормозного медиатора — вот те воздействия, которые обычно упоминаются как факторы, приводящие к длительным ТПСН (Eccles, 1964).

Эти факторы, — несомненно имеющие исключительное значение, — вероятно, могут приводить к возникновению длительных ТПСН в незрелых нейронах. Однако в незрелой коре с трудом удается обнаружить нейроны, обладающие повторяющейся залповой активностью, и кроме того, как уже было отмечено, уровень ответоспособности незрелых нейронов низок. Это обстоятельство говорит против представлений о связи продолжительных ТПСН с длительным ритмическим возбуждением промежуточных нейронов. Необходимо добавить, что только в нескольких случаях оказалось возможным зарегистрировать такие высокочастотные разряды в предполагаемых интернейронах, продолжительность разрядов которых была сопоставима с продолжительностью длительных ТПСН в нейронах зрелого мозга млекопитающих (Dichter, Spencer, 1969; Schlag, Waszak, 1970).



Преимущественное расположение синаптических входов на дендритах незрелых нейронов коры до наступления того момента, когда полностью разовьются дендритные шипики (Noback, Purpura, 1960), может быть тем обстоятельством, которое предопределяет способность незрелых нейронов генерировать импульс в самых различных участках клетки, включая возникновение и распространение потенциала действия в дендритах (Purpura, Shofer et al., 1965; Purpura, 1967). Однако процесс генерирования

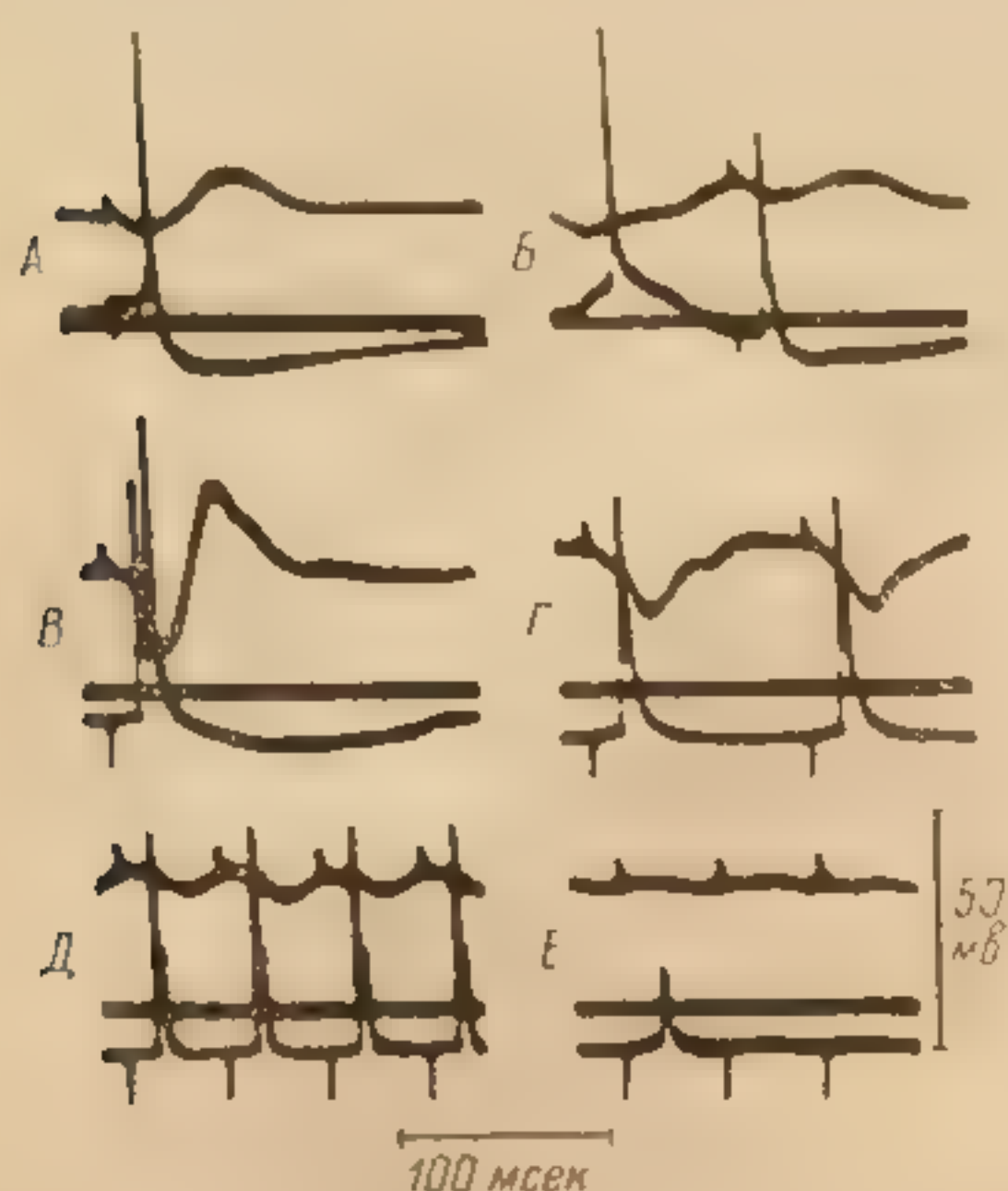


Рис. 4. Генерация и распространение АД в дендритах нейрона 21-дневного котенка (Purpura, Shofer et al., 1965, с изменениями).

На третьем луче — уровень МП. А — на одиночное раздражение таламуса возникает небольшой ВПСН, генерирующий «нормальный» пиковый потенциал, вслед за этим регистрируется ТПСН; Б — спонтанный разряд, генерируемый медленным ВПСН, возникающий перед раздражением; вызванный раздражением в период небольшого ТПСН пиковый потенциал имеет более низкую амплитуду и возникает при более низком критическом уровне его генерации; В — ранний период раздражения таламуса с частотой 5 гц, во время которого суммация ТПСН приводит к устойчивой гиперполяризации мембраны (скрытый период вызванного потенциала действия короче, чем на записи А; потенциал возникает непосредственно от основной линии и характеризуется малым временем нарастания; заметен второй компонент на восходящем колене первого спайка); Г, Д — учащение раздражения приводит к редукции второго компонента, Е — к исчезновению пика «высокого или низкого» и появлению неполного ответа, скрытый период которого такой же, как и второго компонента пика на записи Д.

распространяющегося возбуждения в дендритах следует считать исключительной особенностью незрелых клеток, которая выражена только при определенных условиях возбуждения и парадоксально усиливается продолжительными ТПСН, наблюдаемыми в этих структурах (рис. 4). Сочетание синаптических процессов — блокада триггерной зоны генерации импульса посредством ТПСН, длительная синаптическая активация дендритов — по-видимому, и представляют собой тот сложный механизм, присущий незрелым нейронам, который дает возможность проявиться более слабым возбуждательным влияниям со стороны аксодендритных синапсов на фоне более сильного и ранее сформировавшегося тормозного синаптического влияния. Аналогичное заключение пригодно и к наблюдениям, проведенным над незрелыми нейронами гиппокампа, у которых лучше выражена тенденция к генерированию частичных (неполных) ответов или быстрых препотенциалов (Purpura et al., 1968), чем это отмечается у зрелых гиппокампальных нейронов (Spencer, Kandel, 1961).

## II. ОСОБЕННОСТИ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ И СИНАПТИЧЕСКИХ СТРУКТУР ЗРЕЛОГО МОЗГА

### А. Возвратные синаптические влияния

Уже в первых опубликованных исследованиях корковых нейронов были описаны явления вызванной деполяризации мембраны и связанные с ними потенциалы действия, которые прерывались гиперполяризацией мембраны (Albe-Fessard, Buser, 1953, 1955). Вскоре после этого было показано, что приход антидромного импульса связан с появлением антидромно вызванных ВПСН и продолжительных ТПСН (Phillips, 1956, 1959, 1961).



В пирамидных клетках в ответ на антидромное раздражение регистрировались ВПСП и длительные ТПСП, связанные с вовлечением аксонных коллатералей кортикофугальных элементов и механизмов обратной связи, регулирующих активность пирамидного тракта (Stefanis, Jasper, 1964a, 1964b). Возвратное торможение пирамидных клеток столь же эффективно подавляет генерацию потенциалов действия, как и механизмы возвратного торможения в спинном мозге (Kameda et al., 1969).

Возвратное торможение пирамидных нейронов продолжительно (50—200 мсек.) (Phillips, 1961) и сопровождается увеличением проводимости общей соматодендритной мембраны в два раза (Pollen, Lux, 1966). Это свидетельствует о том, что тормозные синапсы расположены либо на соме клетки, либо очень близко от нее — как в случае двухнейронного тормозного пути к спинальным мотонейронам (Eccles, 1964; Smith et al., 1967). Однако под действием гиперполяризующего тока наблюдается реверсия знака главным образом начальных, а не поздних компонентов ТПСП. То же самое справедливо в отношении действия внутриклеточного введения иона хлора на ранний и поздний компоненты ТПСП (Stefanis, 1969).

Соответствующие данные о различном действии иона хлора на «возвратные» ТПСП гиппокампальных нейронов были получены Кэнделом (Kandel, in: Brazier, 1969, стр. 461). Как оказалось, ранние компоненты ТПСП легче изменяют свою полярность по сравнению с поздними компонентами.

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что ранние компоненты ТПСП возникают в результате активации аксосоматических тормозных синапсов, в то время как поздние компоненты возвратного ТПСП генерируются в синапсах, расположенных на проксимальных дендритах. Послойный анализ потенциалов внеклеточных полей, связанных с возвратным ТПСП, свидетельствует о преимущественном расположении тормозных синапсов на соме нейронов пирамидного тракта или в непосредственной близости от нее (Kubota et al., 1965; Humphrey, 1968).

Самая короткая латентность возвратных ТПСП пирамидных клеток соответствует временным задержкам в дисинаптическом соединении, как это и должно быть в соответствии с гипотезой Экклса (Eccles, 1969) о роли тормозных интернейронов. В то же время самая короткая латентность для возвратных ВПСП, наблюдавшихся в пирамидных клетках, соответствует моносинаптическому возбуждению, которое передается, по-видимому, медленными пирамидными клетками на быстрые пирамидные клетки (Takahashi et al., 1967). Эти исследователи предполагали, что такие моносинаптические влияния возникают за счет удаленных аксодендритных синапсов на быстрых пирамидных клетках. Помимо коротколатентных и длиннотентных ВПСП и ТПСП, как в пирамидных, так и в непиримидных клетках обнаруживаются более длиннотентные синаптические процессы, что указывает на значительную дисперсию возвратных влияний в связи с множественностью межнейронных проводящих путей.

При попытке выявить морфологические характеристики тормозных интернейронов, активирующихся в процессе возвратного торможения пирамидных клеток (Stefanis, 1969), было найдено своеобразное распределение напоминающих корзинки звездчатых клеток II и IV слоя (Szentágothai, 1965; Colonnier, 1966). Как и корзинчатые клетки гиппокампа, эти образования устанавливают обширные синаптические контакты с клеточными телами пирамидных нейронов. Однако нет прямых доказательств, что такие интернейроны оказывают только возвратное тормозное влияние в неокортексе и гиппокампе (Purpura, Pappas, 1968).



Какой бы ни была морфологическая основа возвратного возбуждения и торможения корковых пирамидных нейронов, вопрос о функциональном значении синаптической организации, лежащей в основе этих процессов, не вызывает сомнения.

Возвратное торможение представляет собой мощный вспомогательный механизм, предназначенный для блокады распространения возбуждения по корковым нейронным цепям (Prince, Wilder, 1967; Dichter, Spencer, 1969). Возвратное облегчение, которое охватывает быстрые пирамидные клетки под влиянием медленных пирамидных клеток, представляет собой механизм быстрого усиления фазного контроля в быстропроводящих кортикоспинальных путях (Oshima, 1969). Кроме того, возвратное возбуждение может лежать в основе патологических гигантских ВПСН, которые наблюдаются при некоторых разновидностях эпилептической активности в коре головного мозга (Dichter, Spencer, 1969).

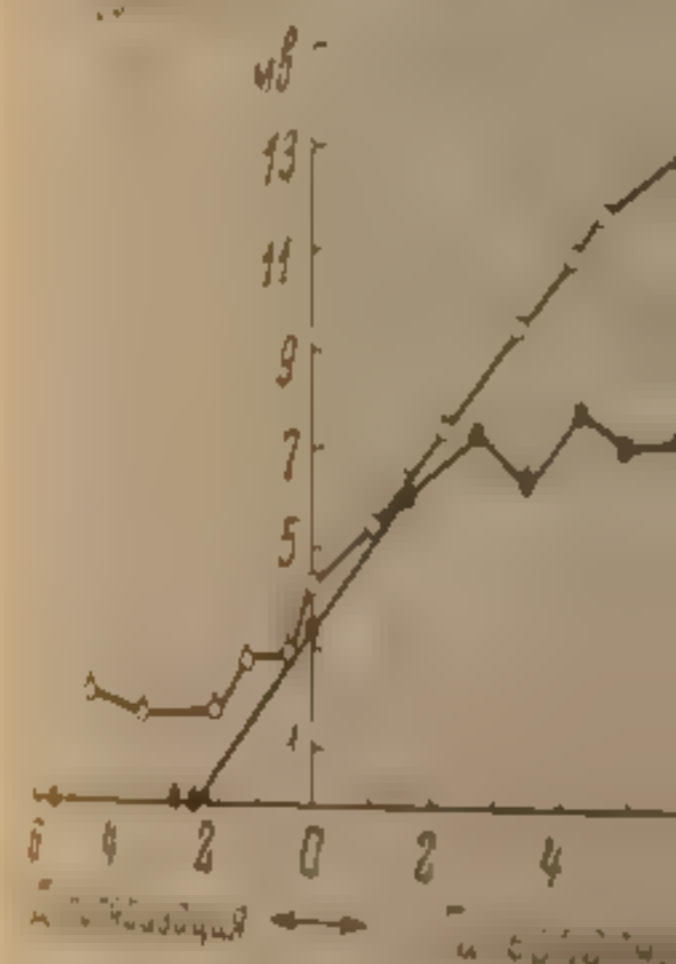
#### Б. Внутриклеточные корковые синаптические процессы и вызванные таламические реакции

Локальный отрицательный ответ, вызванный слабым электрическим раздражением коры, сыграл важную историческую роль в развитии современных концепций, относящихся к а) природе электрических ритмов головного мозга, б) характеристике аксодендритных синаптических процессов, в) свойствам корковых дендритов, г) интегративной роли коркового нейрона (Purpura, 1959).

С помощью методики внутриклеточного отведения стало возможным сопоставление поверхностного отрицательного ответа, вызванного локальным раздражением коры, с ВПСН, которые удавалось зарегистрировать в телах клеток пирамидных нейронов (Li, Chou, 1962). Более сильное раздражение коры приводило к появлению ТПСН и ВПСН, а также сложного чередования колебательных изменений уровня мембранного потенциала, что указывало на дисперсию постсинаптической активации (Sugaya et al., 1964).

Эти и другие факты (Purpura, 1967) убедительно доказывают гипотезу, согласно которой локальный поверхностный положительно-отрицательный ответ представляет собой ПСП корковых нейронов (Eccles, 1951), а вызванные потенциалы и колебания спонтанной электрической активности представляют главным образом суммацию ВПСН и ТПСН, возникших в различных местах корковых нейронов под влиянием сложных синаптических воздействий (ср. с работой: Purpura, 1959). Эта гипотеза не подвергалась серьезной критике, хотя она нуждается в некоторых изменениях, когда речь идет о медленных и постоянных потенциалах головного мозга, которые, по-видимому, отражают активность нейроглиальных элементов (Kuffler, Nicholls, 1966; Grossman, Hampton, 1968; Castellucci, Goldring, 1970; Somjen, 1970).

При внутриклеточном изучении корковых нейронов много внимания было уделено вопросу о локализации и функциональной роли афферентов различных таламокортикальных проекционных систем. Это вытекало из общей проблемы интеграции синаптических входов на идентифицируемых нейронах, а также из поиска критериев, определяющих локализацию синапсов на соматодендритной мембране (Fadiga, Brookhart, 1962; Kubota, Brookhart, 1963). Как правило, действие приложенного извне трансмембранного тока влияет на внутриклеточно зарегистрированные ПСП в такой мере, в какой возникающие при этом изменения мембранного потенциала влияют на синаптические токи, возникающие в различных участках сомы и дендритов. При этом предполагается, что в основе ПСП лежат механизмы повышения проводимости (Smith et al., 1967), что исследуе-





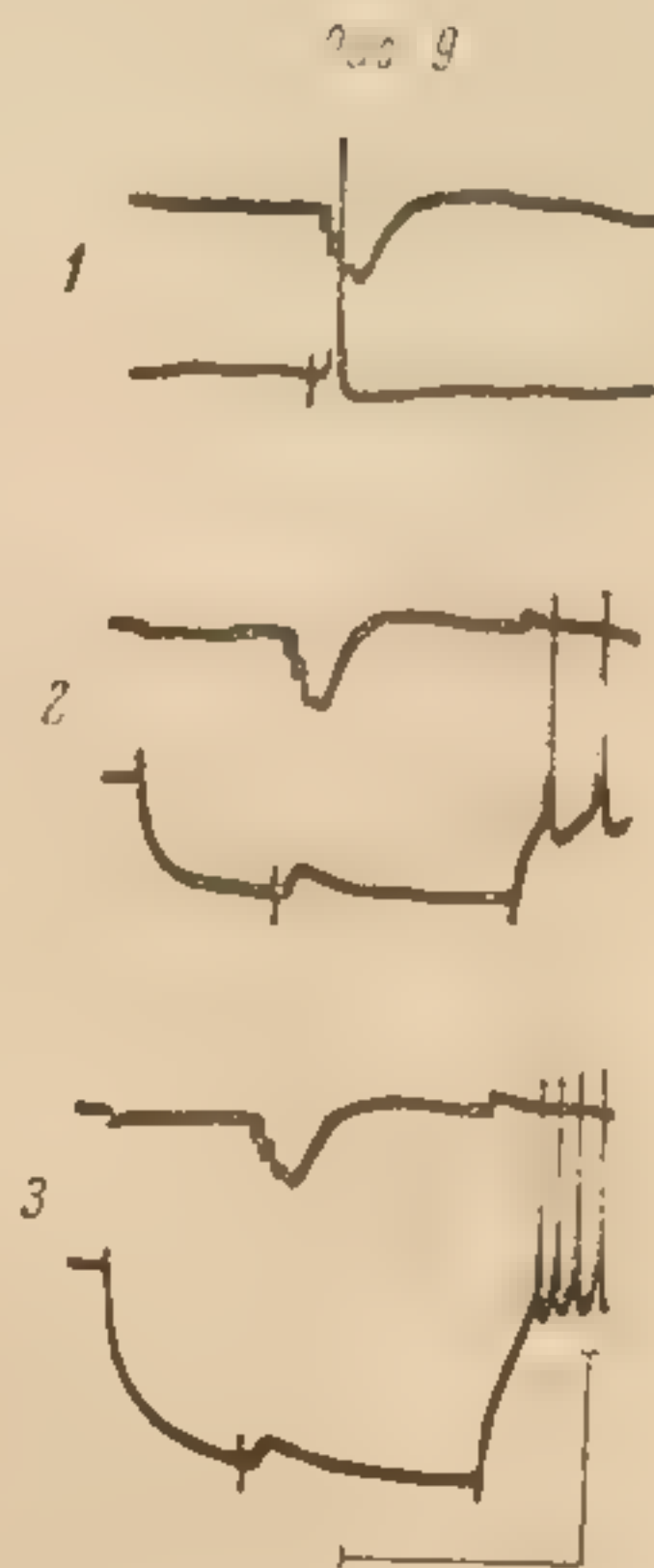
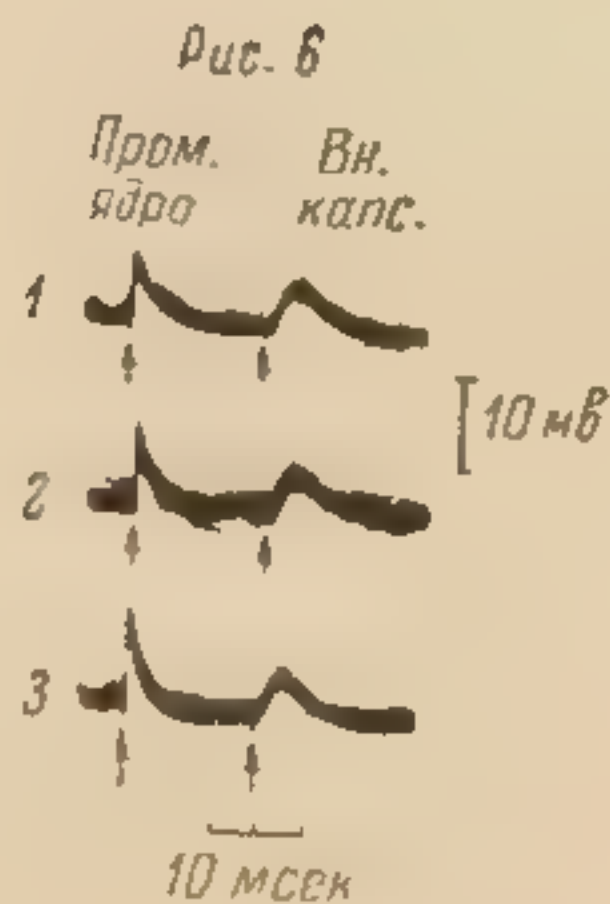
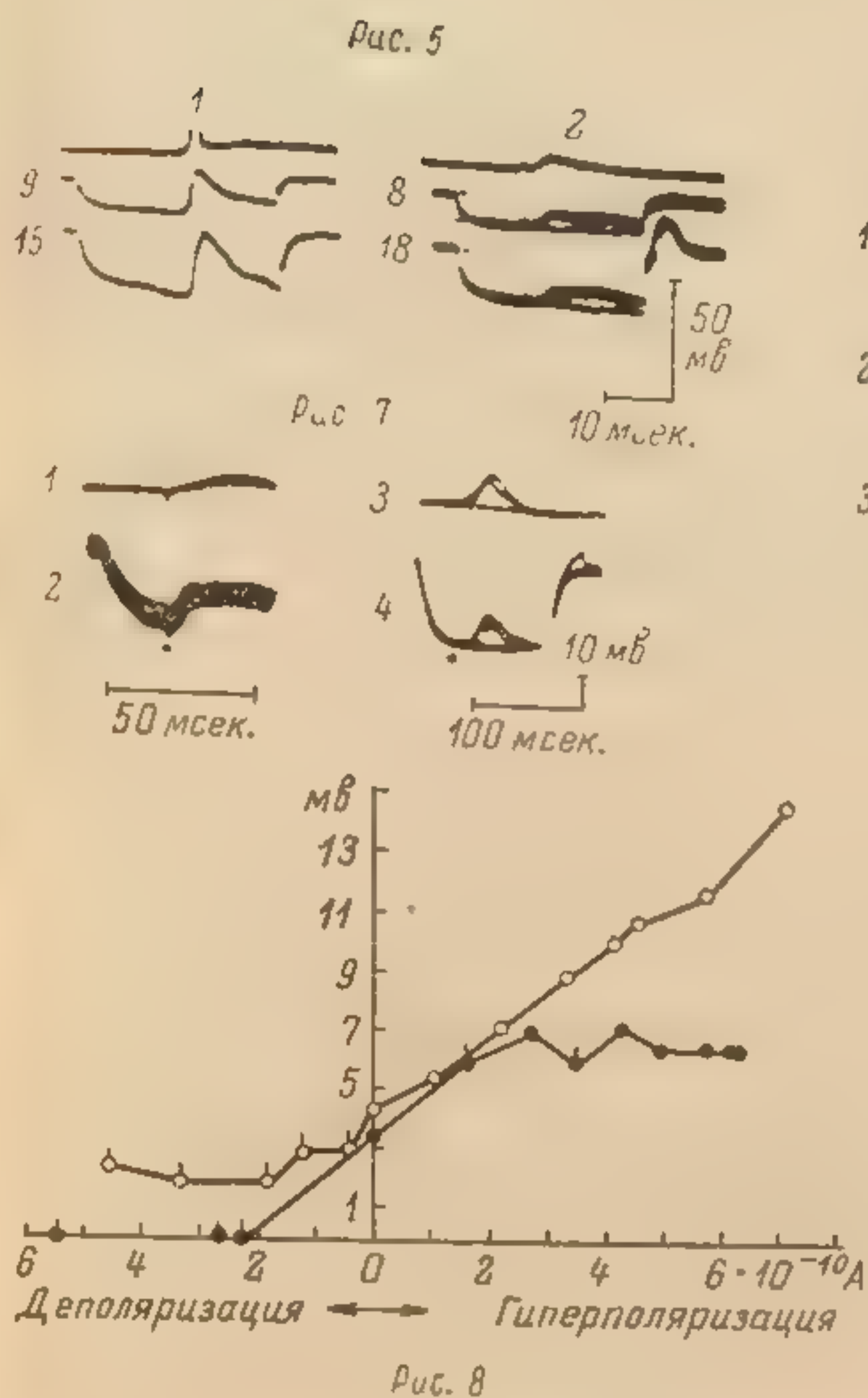


Рис. 5. Сравнение влияния гиперполяризации на ВПСП мотонейронов лягушки. (Kubota, Brookhart, 1963, с изменениями).

Верхняя запись каждой колонки — нормальный ответ; нижние записи — отведения во время гиперполяризации, вызванной пропусканием тока (величина показана в мкА), в клетку: 1 — ВПСП, вызванный раздражением бокового столба; 2 — монотонический ВПСП на раздражение дорсального корешка. Каждая из двух записей — четыре суперпозированных ответа. Ток —  $10^{-9}$  А.

Рис. 6. Отличие влияния гиперполяризации мембраны на ВПСП клетки красного ядра, полученного на раздражение п. interpositus и внутренней капсулы. (Tsukahara, Kosaka, 1966, с изменениями).

1 — контроль; 2 и 3 — во время пропускания гиперполяризующих токов  $4 \times 10^{-9}$  А и  $3.8 \times 10^{-9}$  А. Запись получена при наложении 20 процентов луча. Стрелкой отмечен момент раздражения.

Рис. 7. Изменение ВПСП клетки моторной коры во время пропускания гиперполяризующих токов при реакции усиления (1 и 2), отсутствие влияния инъекции тока на ВПСП той же клетки при реакции вовлечения (3 и 4). (Lux, 1966, с изменениями).

Каждая запись — суперпозиция 20 ВПСП, полученных во время длительной ритмической стимуляции (6 Гц) вентролатерального (1 и 2) и центрального срединного ядра таламуса (3 и 4). 1 и 3 — контрольные записи, 2 и 4 — пропускание тока порядка  $2 \times 10^{-9}$  А. Момент раздражения отмечен точкой.

Рис. 8. Зависимость амплитуды ВПСП от силы поляризующего тока. (Creutzfeldt, Lux, 1964, с изменениями).

Белые кружки — ВПСП на раздражение вентролатерального ядра; черные — ВПСП на раздражение центрального срединного ядра. Черточка на кружке — ВПСП, которые достигают критического уровня деполаризации.

Рис. 9. Отсутствие эффекта искусственной гиперполяризации в нейроне вентробазального ядра таламуса, активированного раздражением медиальной петли. (Maekawa, Purpura, 1967a).

1 — контрольный ответ; 2 и 3 — пропускание токов различной силы. Калибровка — 50 мВ, 50 мсек.



мый нейрон не проявляет свойств аномального выпрямления (Nelson, Frank, 1967) и что возможно раздельное изучение возбуждающих и тормозных синаптических влияний. При соблюдении этих условий можно действительно эффективно проводить анализ «индекса формы» ПСП (Rall, 1967) и использовать метод трансмембранного пропускания тока как эффективный способ дифференцирования различных типов синаптических входов (аксосоматических от аксодендритных) (Burke, 1967), а также исследования процессов линейного и нелинейного взаимодействия различных ПСП (Rall et al., 1967).

Действие искусственной гиперполяризации мембраны на ВПСП различных типов нейронов показано на рис. 5—9. Как удалось обнаружить, в корковых нейронах гиперполяризация мембраны различно влияет на ВПСП в зависимости от того, вызваны они возбуждением специфических или неспецифических таламокортикальных проекционных систем. Хотя эти данные, как можно полагать, указывают на принципиально различное распределение специфических и неспецифических входов на корковых нейронах, действие поляризующего тока может усложняться за счет присоединения к наблюдаемому ответу ТПСП. Нельзя также ожидать, что анализы «индексов формы» сложных полисинаптических ПСП дадут нам определенные доказательства распределения вызванных ПСП на соме и дендритах у большинства разновидностей корковых нейронов (Creutzfeldt et al., 1969a). Однако на основании экспериментов с внутриклеточной поляризацией корковых нейронов можно прийти к заключению, что ВПСП, вызываемые раздражением специфических афферентов, генерируются синапсами, более чувствительными к действию тока на сому, чем те, которые активируются при раздражении неспецифических входов.

Данные электронномикроскопических исследований указывают на преимущественное распределение таламических афферентов на шипиках и стволах апикальных дендритов (Globus, Scheibel, 1967; Jones, Powell, 1969a, 1969b). Таким образом, различия в действии поляризующих токов на ВПСП корковых нейронов, вызываемые специфическими и неспецифическими раздражениями, действительно могут отражать более дистальное расположение на дендритах неспецифических входов и более проксимальное расположение специфических.

Если учесть, что коротколатентные ТПСП, вызываемые в нейронах коры раздражением специфических таламических ядер (Branch, Martin, 1958), легко изменяют свою полярность под действием внутриклеточных поляризующих токов (Purpura, Shofer, 1964), то становится ясно, что такие тормозные синапсы располагаются либо на соме клетки, либо в непосредственной близости от нее, как это уже отмечалось в отношении возвратных ТПСП пирамидных клеток.

К настоящему времени уже накоплены данные о той роли, какую играют дистальные апикальные аксодендритные синапсы и другие синапсы поверхностных слоев нейропиля в возникновении различных компонентов вызванных потенциалов. Эти результаты были получены с помощью внутриклеточных отведений от пирамидных нейронов во время поляризации коры токами через транскортикальные электроды (Purpura, McMurtry, 1965). При поляризации клетки через внутриклеточный электрод действие поляризации на мембранный потенциал ее удаленных дендритных областей обычно не проявлялось. С другой стороны, при диффузионном внеклеточном приложении поляризующего тока, которое осуществляется таким образом, что позволяет создать входящие или выходящие токи через дистальные апикальные дендриты, может возникать заметное смещение уровня мембранного потенциала дендритов с соответствующими изменениями аксодендритных ПСП.



Рис. 10. Различие в распределении токов во время гиперполяризации. А — антидромный пик с 3 мВ синаптического возбуждения; В, Г — во время гиперполяризации; Д, Е — во время деполяризации. Калибровка — 50 мВ, 100 мс.

ответственно ПСП, возникающая при раздражении дендритов, как это имеет место при раздражении сомы, не будет повышена интенсивности.



Рис. 11. Влияние гиперполяризации на ПСП. А — антидромный пик с 3 мВ синаптического возбуждения; В, Г — во время гиперполяризации; Д, Е — во время деполяризации. Калибровка — 50 мВ, 100 мс.

Данные, полученные при введении поляризующего тока, указывают на то, что гиперполяризация приводит к гиперполяризации ПСП.



В то время как такие изменения ПСП очень существенно отражаются на полярности фаз и амплитуд вызванных потенциалов, изменения мембранного потенциала, вызванные действием слабых транскортикальных поляризующих токов, могут не отражаться на уровне сом (рис. 10). Соот-

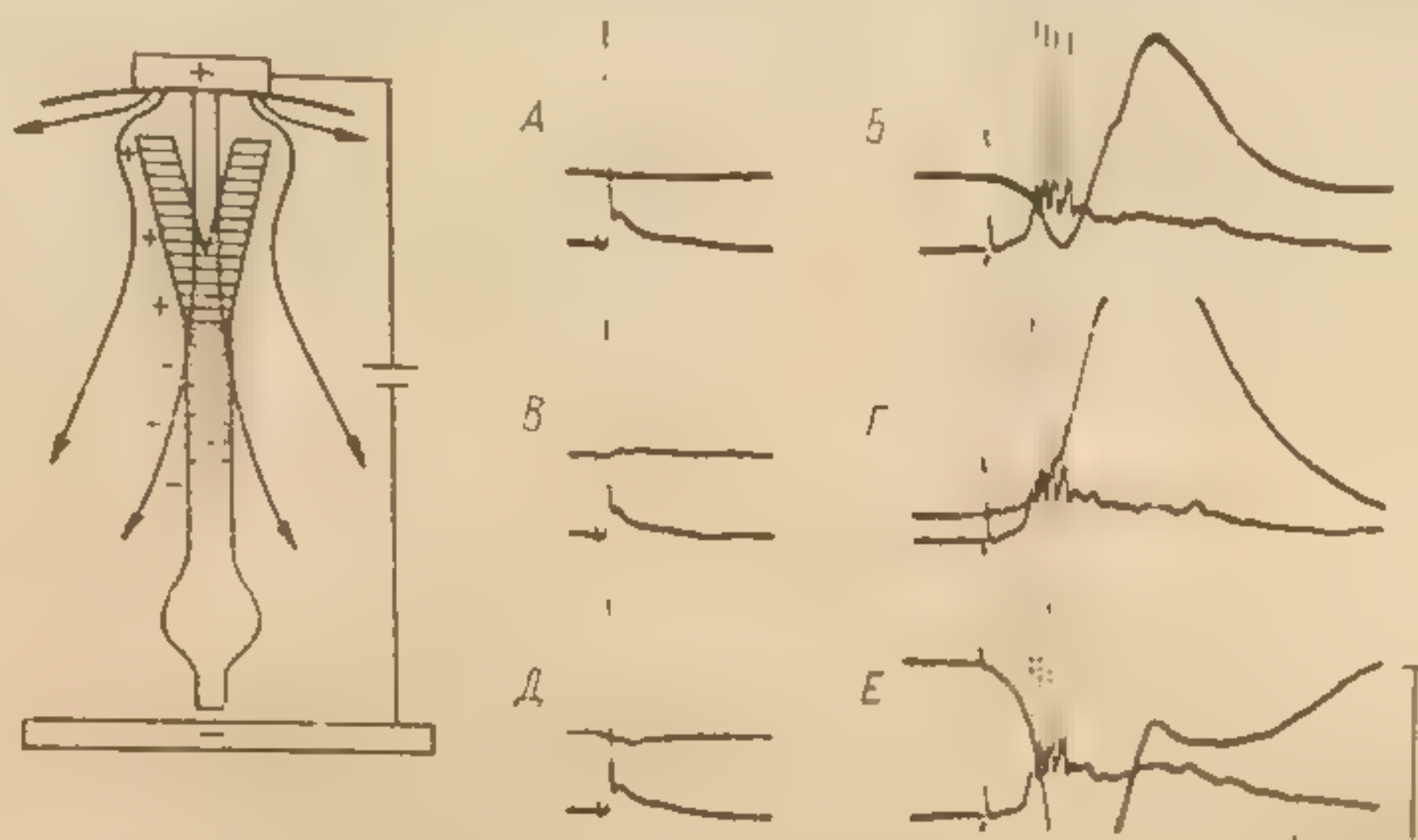


Рис. 10. Различные воздействия слабой поляризации током ( $50 \text{ мкА/мм}^2$ ) поверхности коры на кортикальные ВП и внутриклеточную активность нейрона пирамидного тракта. (Purpura, McMurtry, 1965).

А — антидромный пик с заметно задержанной деполяризацией; Б — примеры синаптического возбуждения во время стабилизированной фазы реакции усиления; В, Г — во время слабой анодической поляризации поверхности коры; Д, Е — во время катодической поляризации поверхности коры. Калибровка — 50 мВ, 20 мсек. Диаграмма — предполагаемое распределение токов во время слабой анодической поляризации.

ветственно ПСП, возникающие в непосредственной близости от сомы, как это имеет место при раздражении VL, не изменяются до тех пор, пока не будет повышена интенсивность транскортикальных токов (рис. 11).

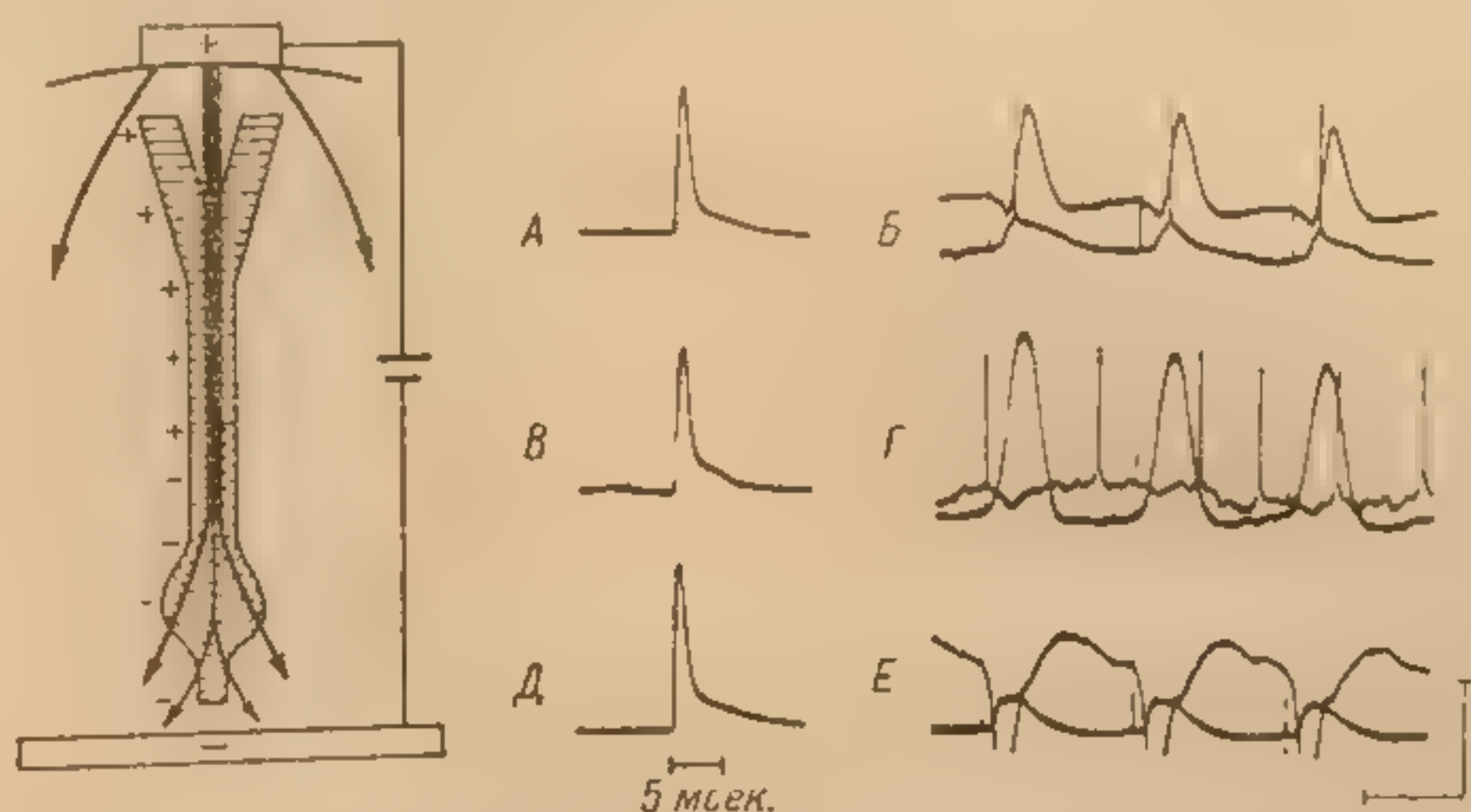


Рис. 11. Влияние интенсивной поляризации поверхности коры на нейрон пирамидного тракта. (Purpura, McMurtry, 1965).

А, В, Д — антидромные ответы; Б, Г, Е — ответы на ритмическое раздражение вентролатерального отдела таламуса; А, Б — контроль; В, Г — во время интенсивной анодической поляризации поверхности коры ( $150 \text{ мкА/мм}^2$ ); Д, Е — во время интенсивной катодической поляризации поверхности коры. Калибровка — 50 мВ, 100 мсек. Диаграмма — предполагаемое распределение интенсивных анодических токов.

Данные, полученные при внутриклеточном изучении действия транскортикального поляризующего тока на нейроны моторной коры (Purpura, McMurtry, 1965), указывают, что сильная поляризация коры головного мозга анодом приводит к гиперполяризации поверхностных дендритов в ре-



зультате прохождения тока входящего направления через их мембрану и выходящего, деполяризующего тока через проксимальные дендриты, тело клетки и начальный сегмент аксона (подтверждено данными: Landau et al., 1964). В противоположность этому, поляризация поверхности коры катодом вызывает деполяризацию дистальных апикальных дендритов и гиперполяризацию проксимальных дендритов, а также области сомы и начального сегмента аксона. Следствием этих вызванных изменений мембранного потенциала в радиально ориентированных корковых пирамидных нейронах являются изменения ПСП, которые соответствуют направлению и величине изменений мембранного потенциала. Деполяризация сомы (путем поверхностной анодной поляризации) ослабляет ВПСП, возникающие поблизости от сомы, но в то же время усиливает возбудимость клетки (рис. 11, Г); гиперполяризация сомы (путем поляризации поверхности коры катодом) усиливает эти ВПСП и подавляет разряды клетки (рис. 11, Е).

Пирамидные клетки, у которых обнаруживаются признаки травматической деполяризации и «инактивированные ответы» (Granit, Phillips, 1956), реполяризуются под действием поляризации поверхности коры катодом, и явления «инактивации» исчезают. Эти наблюдения указывают на необходимость осторожного подхода к объяснению «инактивации» клетки как явления, присущего и в норме некоторым типам нейронов. То обстоятельство, что реполяризация сомы и проксимальных дендритов током входящего направления (т. е. выходящим через дистальные дендриты при катодной поляризации) приводит к ликвидации «инактивированных ответов», свидетельствует о том, что ограниченная деполяризация соматодендритной области играет главную роль в возникновении этой реакции.

Результаты, приведенные на рис. 10 и 11, относятся исключительно к большим пирамидным клеткам, тела которых располагаются в глубине коры. Действие поляризующего тока, приложенного к поверхности коры, на непиримидные клетки и пирамидные нейроны верхних слоев противоположно тому, которое наблюдалось в отношении больших пирамидных клеток.

Как показано на рис. 12, под действием поляризации поверхности коры анодом (входящий ток) в поверхностно расположенных элементах наблюдается гиперполяризация. Это приводит к повышению мембранного потенциала сомы и полному подавлению спонтанных разрядов клетки, появлению нескольких потенциалов действия с быстрыми препотенциалами. Необходимо отметить также, что в этих же элементах во время продолжающейся анодной поляризации коры наблюдаются изменения ВПСП. Такие изменения активности поверхностно расположенных нейронов и изменения противоположного характера, наблюдающиеся в более крупных, глубже расположенных пирамидных клетках, как можно полагать, играют главную роль во всех сложных изменениях ПСП, которые возникают в синаптически связанных между собой нейронах коры (Purpura, McMurtry, 1965).

Заслуживает внимания то обстоятельство, что только в редких случаях можно было обнаружить такое действие тока, приложенного к поверхности коры, которое бы указывало на существование в дендритах механизма генерации полного или частичного пикового потенциала. Таким образом, на основании большого числа наблюдений становится ясно, что образование потенциала действия и его распространение в дендритах зрелых нейронов новой коры млекопитающих не происходит (Purpura, 1967, 1970). Однако это заключение не относится к нейронам гиппокампа, которые, как было отмечено выше, обладают выраженным свойством давать частичные ответы или быстрые препотенциалы, связанные



своим происхождением преимущественно с дендритами (Spencer, Kandel, 1961).

Поляризация катодом обращенной в желудочек поверхности гиппокампа деполяризует базальные дендриты, клеточные тела, проксимальные отделы апикальных дендритов и гиперполяризует дистальные участки апикальных дендритов пирамидных нейронов. Поляризация желудочковой поверхности гиппокампа анодом гиперполяризует проксимальный к электроду полюс пирамидной клетки и деполяризует апикальный полюс. Поляризация катодом может привести к появлению в этих клетках потенциалов действия, которые возникают без деполяризационных препотенциалов действия, которые возникают без деполяризационных препотенциалов действия.

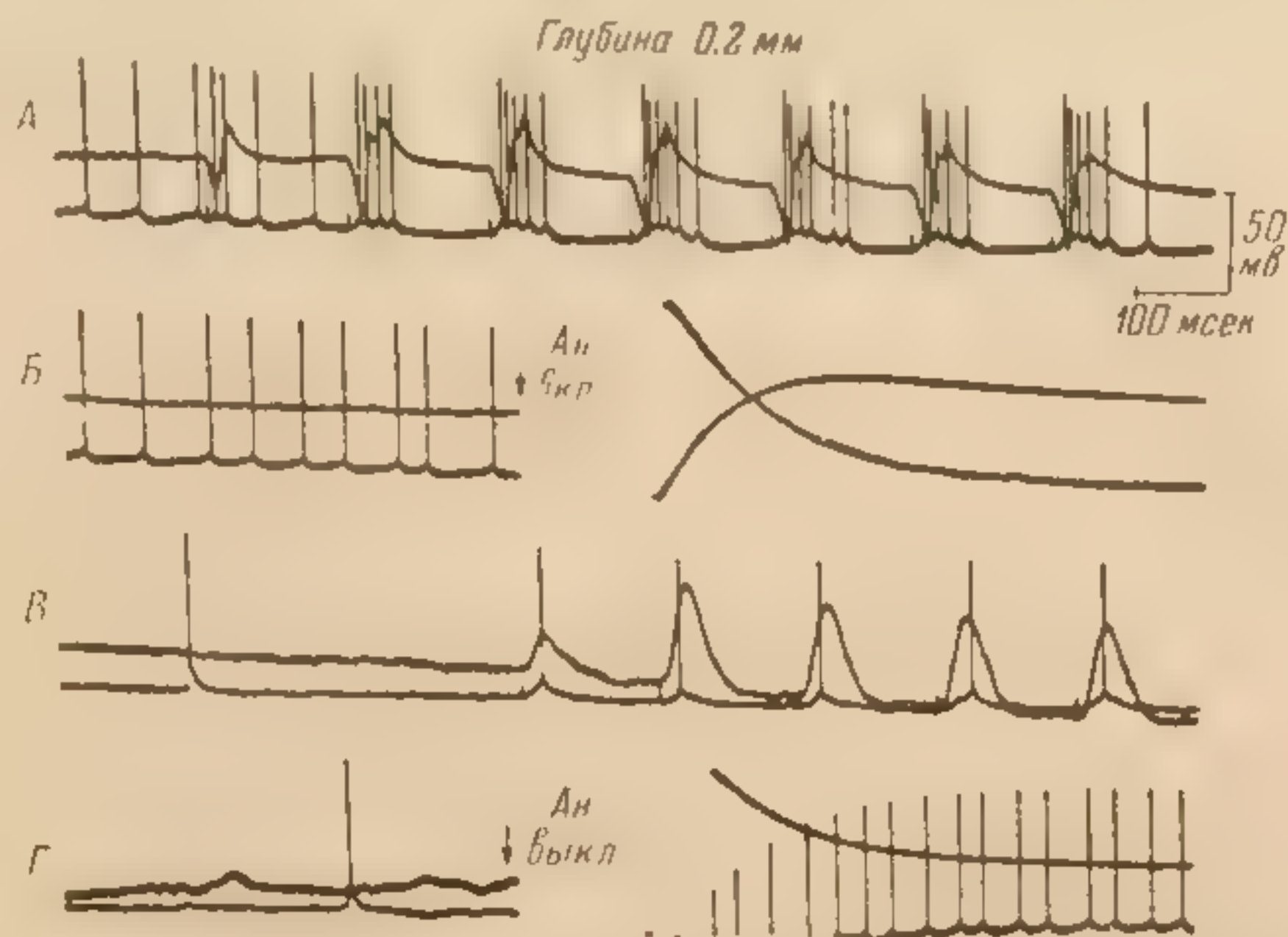


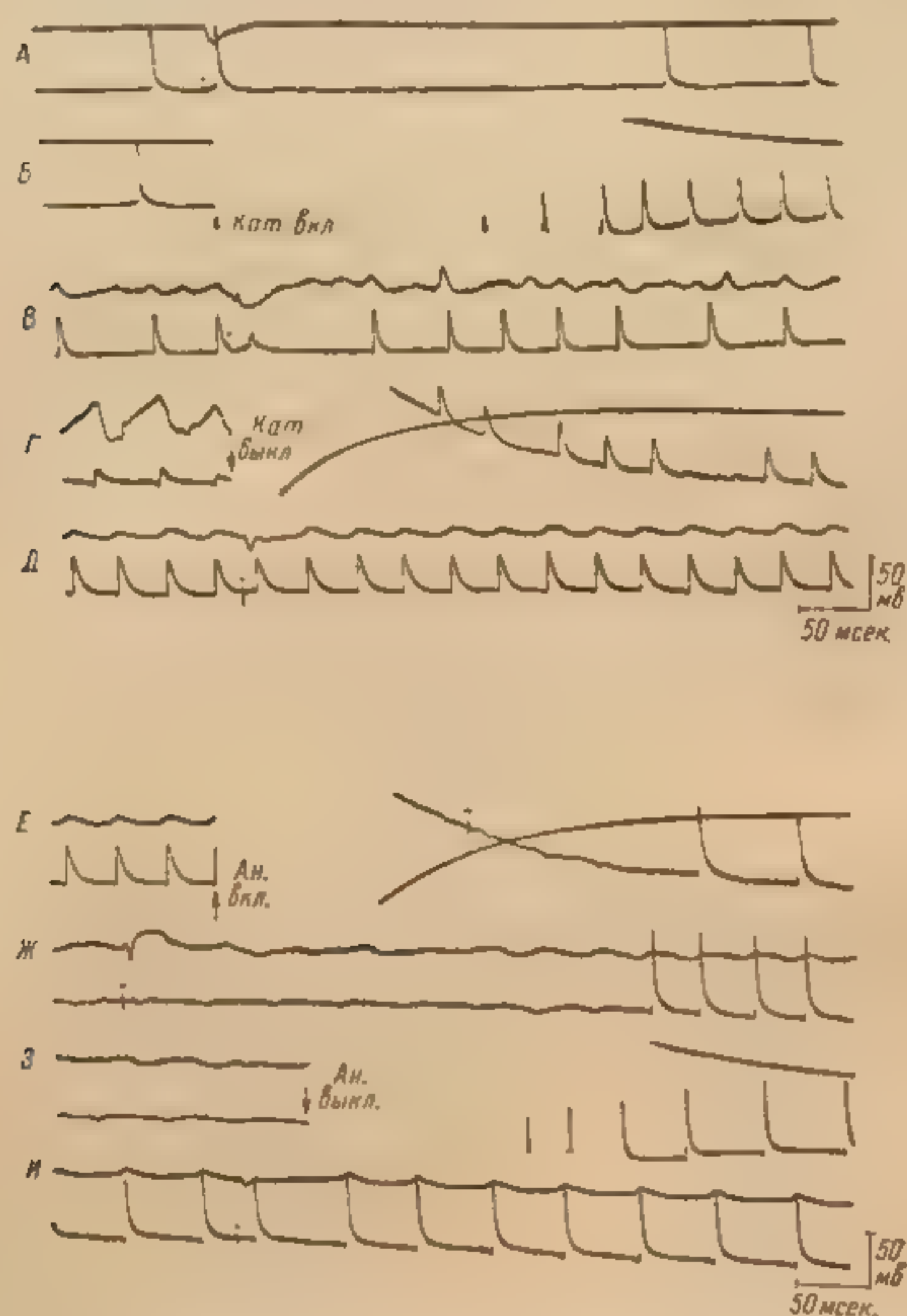
Рис. 12. Гиперполяризующий эффект анодической поляризации поверхности коры на расположенную в поверхностном слое непиримидную клетку. (Purpura, McMurtry, 1965).

А—Г — непрерывная запись: А — контроль, комплексы ВПСП, связанные с ними ПД и последующие ТПСП во время реакции усиления; Б — подавление спонтанных ПД в раннюю фазу анодической поляризации; В — во время продолжающейся анодической поляризации у спонтанных ПД появляется быстрый препотенциал и значительно задержанный ПД; Г — перед выключением анодической поляризации спонтанный ПД возникает на быстром препотенциале. После прекращения анодической поляризации наблюдается явление «отдачи» в виде учащения спонтанных ПД

циалов, как это показано на рис. 13. Последующая анодная поляризация, вызывая гиперполяризацию сомы, уменьшает частоты разрядов клетки, повышает амплитуду потенциалов действия и позволяет более четко выявить особенности тех разрядов нейронов, которым не предшествуют деполяризующие препотенциалы. Когда регистрация потенциалов пирамидных нейронов гиппокампа производится внутриклеточным микроэлектродом, расположенным в соме клетки, то нельзя с определенностью сказать, в какой части дендритного дерева (базальной или апикальной) возникают эти потенциалы, как это видно на рис. 13. Важные для трактовки результатов дополнительные данные могут быть получены путем тщательного статистического анализа внеклеточно зарегистрированной активности идентифицированных нервных клеток, особенно в тех случаях, когда эти исследования подкрепляются случайными внутриклеточными отведениями, чтобы продемонстрировать узловое положение. Так, в работе Амассьяна и Винера (Amassian, Weiner, 1966) удачная запись от глубоко расположенной большой пирамидной клетки, в которой удалось обнаружить очень коротколатентный ВПСП в ответ на раздражение специфического ядра таламуса, позволила с достоверностью прийти к заключению



Один из наиболее убедительных примеров влияния различных таламо-кортикальных связей на нейроны пирамидного тракта представлен на рис. 14. Раздражение VL сопровождалось выраженной активацией синаптических входов, что привело к длительным разрядам пирамидной клетки (Brookhart, Zanchetti, 1956; Purgura, Housepian, 1964). В то же время раздражение ядер средней линии таламуса вызывало слабую длительнолатент-



ную синаптическую активацию, в ответ на которую возникал единичный потенциал действия (Purpura et al., 1964b). Во многих случаях раздражение ядер средней линии таламуса сопровождалось при внутриклеточном отведении лишь ВПСП, а потенциалы действия при этом не возникали. Некоторые различия в особенностях ПСП при специфической и неспецифической стимуляции таламуса описаны во многих работах.

В то время как конвергенция специфических и неспецифических таламо-кортикальных проекций четко обнаруживается на больших и малых клетках пирамидного тракта, ее не всегда удастся наблюдать в непиримидных клетках и промежуточных нейронах коры. Это безусловно убедительный довод в пользу существования на корковом уровне функционально различных систем со своими особенностями межнейронной организации.

Рис. 13. Возникновение судорожных разрядов и пиковых разрядов без деполяризующих препотенциалов в гиппокампальном нейроне во время трансгиппокампальной поляризации. (Purpura, Malliani, неопубликованные данные).

А — контрольная запись перед применением поляризующего вентрикулярную поверхность тока; на раздрожение перфорантного тракта возникает ВПСН и ПД; на верхнем канале сопутствующий электроположительный вызванный потенциал, зарегистрированный от поверхности гиппокампа; Б — катодическая поляризация поверхности вызывает пачку импульсов, которые обнаруживают различные свойства во время продолжающегося воздействия тока (В); Г — «потенциалы действия» заметны уменьшаются, появляются неполные ответы от заметного электроотрицательного препотенциала перед прекращением катодической поляризации; Д — вызванная поляризующим током судорожная активность сопровождается ПД с частотой около 20 имп./сек., для которых характерна удлиненная фаза реполяризации и отсутствие деполаризационных препотенциалов. Е — продолжение записи Д. Анаодическая поляризация вентрикулярной поверхности гиппокампа гиперполяризует область тел и проксимальных дендритов и временно блокирует судорожные разряды. Возникающие во время

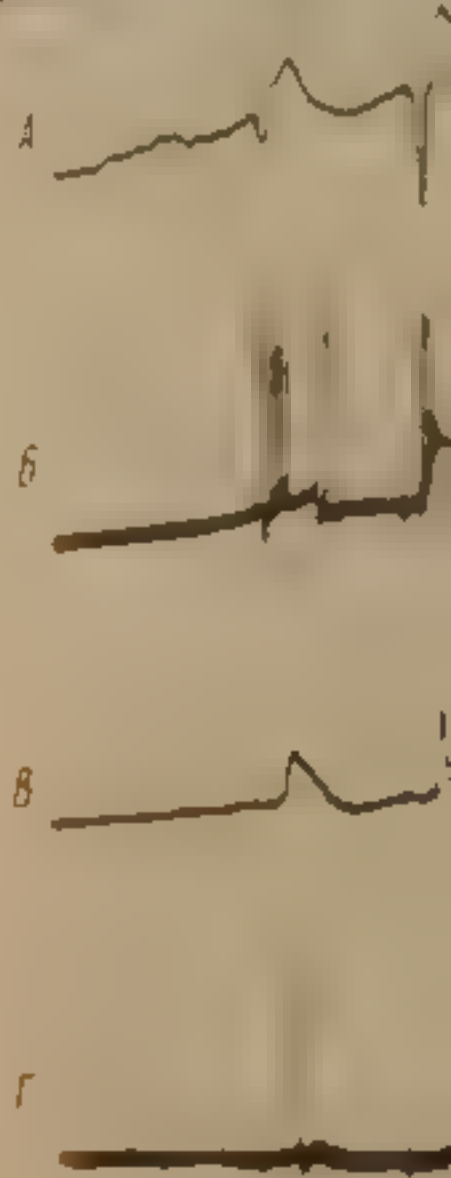


Рис. 14. Сравнение синаптического торможения на низкочастотное (7 Гц) раздражение медиального ядра. А — ответы во время реакции усиления вентролатерального ядра; Б, В — ответы на раздражение усиления; Г — ответ на раздражение торможения вентролатерального ядра.

синаптических влияний в основе развития реакции изменения в синаптической передаче таламус интернейронов, которые плохо кодируют потенциалы. Последнее относится к члн суммации для «усредненного» сигнала. Следует заметить, что в самих зарегистрированных интерейронов моторной коры (рис. 1) стримуемыми на первичной зрительной коре изучены существующие поверхностные позитивнейшей позитивнейшей активности. черквивает трудность потенциала вации нервной клетки с вызванного волны корреляции (1968), тогда как



В настоящее время на основе анализа данных внутриклеточного исследования нейронов коры во время различных видов раздражения уже известно, что даже самые радикальные взгляды относительно предполагаемой сложности синаптических процессов, высказанные ранее, были далеки от истины (Purpura, 1959). Это обстоятельство иллюстрирует рис. 15, на котором видно, как увеличение силы раздражения вентролатерального релейного ядра таламуса вызывает серию постсинаптических реакций все возрастающей сложности (Purpura et al., 1964b).

На рис. 15, Б, 2, 3, где демонстрируются второй и третий ответы на стимуляцию VL серией стимулов с частотой 7 имп./сек., видно, что второй и последующие стимулы вызывают заметное возрастание возбуждающих

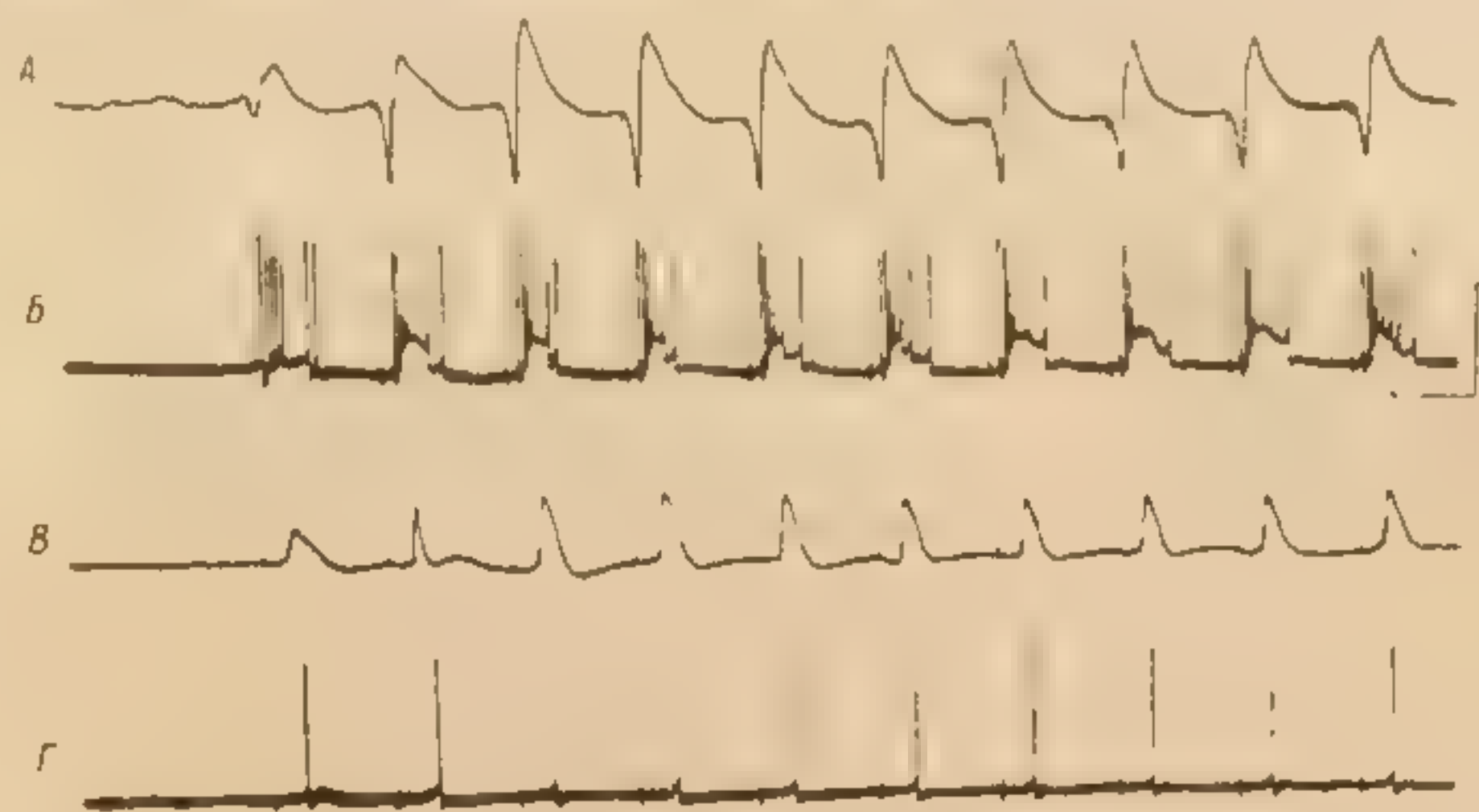


Рис. 14. Сравнение синаптической активности, возникающей в нейроне пирамидного тракта на низкочастотное (7 имп./сек.) раздражение вентролатерального ядра и раздражение медиального ядерного комплекса таламуса. (Purpura et al., 1964b).

А — ответы во время реакции усиления, регистрируемые от кортикальной поверхности на раздражение вентролатерального ядра; Б — внутриклеточная активность, сопутствующая ответам во время реакции усиления; В, Г — ответ реакции усиления поверхности коры и сопутствующая ему внутриклеточная активность. Калибровка 0.1 сек., 50 мв.

синаптических влияний и затухание ТПСН. Эти явления, которые лежат в основе развития реакции усиления, не только отражают устойчивые изменения в синаптической организации как интернейронов коры, так и пинтернейронов таламуса (см. ниже), но и открывают сложные взаимодействия, которые плохо коррелируют с поздними компонентами вызванных потенциалов. Последнее обуславливается дисперсией активности интернейронных сетей, чьи суммарные фокальные потенциалы имеют небольшое значение для «усредненного» потенциала, отводимого от поверхности коры. Следует заметить, что взаимоотношения между синаптическими процессами, зарегистрированными внутриклеточно от идентифицированного интернейрона моторной коры, и потенциалами поверхности коры, демонстрируемыми на рис. 15, сходны с взаимоотношениями, описанными для нейронов первичной зрительной коры, активированных вспышками света и изученных внутриклеточным путем (Creutzfeld et al., 1969a, 1969b). Особенно существенны для настоящей дискуссии результаты этих авторов, касающиеся изучения ранних ВПСН в их сопоставлении с ранней поверхностной позитивностью и ТПСН во время продолжающихся фаз поздней позитивности. Это изучение сложных структур корковых интернейронов, активируемых физиологическими способами стимуляции, подчеркивает трудность попыток сопоставить усредненные показатели активации нервной клетки с индивидуальными (специфическими) компонентами вызванного потенциала. Антидромно вызванные поверхностно отрицательные волны коррелируют с возвратными ТПСН клеток Беца (Pumphrey, 1968), тогда как поверхностная негативность таламически вызван-



ных ответов может наблюдаться в связи с ВПСИ или ТПСИ, зависящими от типа исследуемого нейрона, его положения в коре и временной последовательности синаптических процессов, вызванных различными способами стимуляции. Имеются четкие аргументы в пользу того, что тормозные синапсы в нейронах коры должны быть расположены на теле нейрона



Рис. 15. Ответы пирамидных клеток коры на раздражение вентролатерального ядра таламуса. (Purpura et al., 1964b).

А — усложнение конфигурации ПСП непиримидной клетки на раздражение вентролатерального ядра таламуса одиночными стимулами (0.5 имп./сек) постепенно нарастающей силы: 1 — очень слабое раздражение вызывает коротколатентный удлиненный ВПСИ, 2—4 — прирост амплитуды ВПСИ и уменьшение скрытого периода начального разряда; 5—7 — при усилении раздражения возникает дополнительный длительнолатентный ВПСИ и ПД, 8 — в ответ на максимальное раздражение появляется длительнолатентный ТПСИ после ВПСИ и связанных с ним двух ПД. Б (1—3) — первые три внутриклеточных ответа и активность поверхности коры (внизу) на раздражение вентролатерального ядра таламуса частотой 7 имп./сек. и той же силой, что и на записи А, 8. Калибровка — 20 мсек., 20 мВ

или в непосредственной близости от него. Однако равно неотразимые аргументы могут быть приведены в пользу аксодендритного торможения в корковых нейронах, как это излагалось выше; то же самое можно сказать о распределении возбуждающих синапсов. Необходимо понять способ, с помощью которого функционально различные нейронные организации осуществляют проблему передачи информации в их синаптических сетях. Морфологическое распределение нейронов и синапсов находится в зависимости от специфического решения задачи. Оно может быть разным в первичной слуховой, зрительной и соматотетической коре (Abeles, Goldstein, 1970); еще больших различий можно ожидать в синаптических организациях первичной обонятельной коры (Stevens, 1969).

### III. ОРГАНИЗАЦИЯ ИНТРАТАЛАМИЧЕСКИХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

#### А. Специфические переключения: генерализованная синхронизация

Межъядерным синаптическим путям, связывающим различные типы нейронных организаций, присуща наивысшая сложность, и они представляют собой высшую степень развития центральных интернейронных систем. В попытках объяснить принципы таламической синаптической организации внимание было привлечено к анализу элементарных синаптических механизмов, которые лежат в основе ряда таламических процессов (Purpura, 1970). Они включают высоко точную передачу, выбор входа, настройку выхода, синхронизацию, десинхронизацию, фильтрацию, параллельную передачу, накопление, чередование, ослабление и нисходящую трансформацию. Четко установлено, что сохранение модальностей и специфичности входа в передаточных ядрах с многочисленными и прямыми проекциями в кору осуществляется главным образом элементами первого порядка, в которых происходят основные превращения сенсор-



ной информации в пространственно-временные коды импульсов (Mountcastle et al., 1969). Устойчивые синаптические связи, которые имеют место на более высоких уровнях переключений этих проекционных систем, обуславливают возбуждение постсинаптических элементов таламуса, топографически и функционально связанных таким образом, что дисперсия модальностей почти или полностью отсутствует. Селективность входа хорошо проиллюстрирована на мелкозернистых картах модальности и пространственной специфичности таламического вентробазального комплекса (Mountcastle, Darien-Smith, 1968).

Основной особенностью активности специфических передаточных ядер является специализация входов и высоко точная передача с минимальным искажением выходного сигнала, по крайней мере у неанестезированных животных (Mountcastle et al., 1963; Poggio, Mountcastle, 1963; Mountcastle et al., 1969). Особый интерес представляет факт надежности синаптического проведения, несмотря на то что афференты второго порядка (лемнисковые) распределяются преимущественно на дендритах нейронов вентробазального (VB) комплекса (Scheibel, Scheibel, 1966a; Ralston, 1969). Аналогичные аксодендритные синаптические связи обнаружены между афферентами соединительных ножек и нейронами вентролатерального (VL) ядра, которые дают начало первичным афферентным проекциям в моторную кору. Компенсация затухания канала достигается в этих элементах, по-видимому, появлением ВПСН по типу «все или ничего» (рис. 16), а также частичных либо полных потенциалов действия в дендритах (Maekawa, Purpura, 1967a; Purpura, 1967; Maekawa, Rosina, 1969). Собственные свойства нейронов специфических передаточных ядер, — такие, как минимальная адаптация к внутриклеточным токам и отсутствие значительных различий в порогах мембраны начального сегмента и сомы, — также бесспорно участвуют в поддержании динамических отношений в характеристиках «вход — выход» (Maekawa, Purpura, 1967a).

Совершенно иные характеристики «вход — выход» наблюдались у VB нейронов животных, анестезированных нембуталом (Mountcastle, 1961). Пресинаптическое торможение на преталамическом и таламическом уровнях значительно облегчается барбитуратами, которые могут также усиливать действие возвратного торможения VB нейронов (Andersen, Eccles et al., 1964a, 1964b). Были проведены корреляции между внеклеточными вызванными потенциалами и внутриклеточными синаптическими процессами идентифицированных VB нейронов у животных, анестезированных барбитуратами. Фокальная отрицательность, вызванная периферической стимуляцией, ассоциировалась с коротколатентными ВПСН в VB нейронах, в то время как последующая удлиненная позитивность коррелировалась с ТПСН (Andersen, Eccles et al., 1964a, 1964b). Ритмические колебания потенциала, характерные для веретенных разрядов, вызванных лемнисковой или периферической стимуляцией, представляют собою комплексы ВПСН — ТПСН, которые также могут быть вызваны антидромной стимуляцией VB нейронов в условиях хронического удаления сенсомоторной коры. Из этих наблюдений было сделано заключение, что возвратные пути играют большую роль в генерации ритмической активности больших популяций таламических VB нейронов. Кроме того, внутренние свойства мембраны этих элементов, по-видимому, включают постантихогенное возбуждение, которое может способствовать возникновению последующих разрядов, необходимых для поддержания осцилляторной активности, наблюдаемой в веретенных разрядах при «альфаритме» (Andersen, Andersson, 1968). Однако эта гипотеза подвергалась сомнению на основании того, что нейроны не проявляют значительного постантихогенного возбуждения при исследовании ответов на сильные гиперполяризующие токи, достаточные для того, чтобы извратить ТПСН



к ВВ! (Маекава, Рурпура, 1967а). Таким образом, хотя нет сомнений относительно важности удлиненных ТПСН как основного компонента нейронных фазных механизмов у VB нейронов (Andersen, Eccles, 1962), имеются

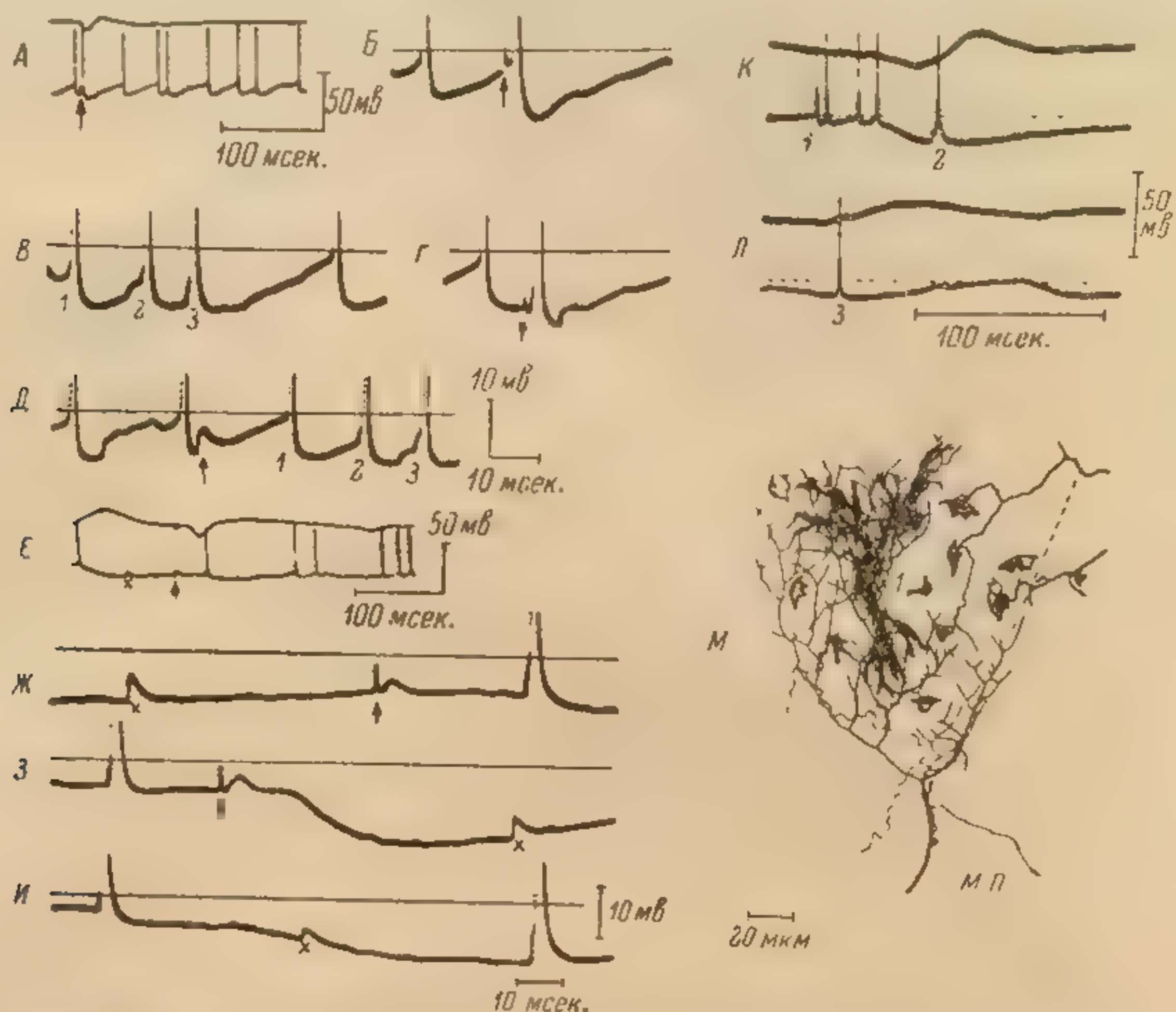


Рис. 16. Изменчивость критических уровней генерации ПД в зависимости от запуска быстрым и медленным деполаризационными препотенциалами в нейронах вентробазального ядра таламуса. (Scheibel, Scheibel, 1966a).

А—Д и Е—И получены от различных препаратов *encephale isolé*. Стрелки — момент раздражения медиальной петли, горизонтальная линия — критический уровень генерации ПД, запускаемых медленными спонтанными деполаризационными потенциалами. А — пример записи спонтанных и вызванных потенциалов; В — раздражение медиальной петли, нанесенное в поздний период реполяризационного потенциала предыдущего разряда, вызывает ПД, возникающий от едва заметного уровня поляризации мембраны (критический уровень генерации последнего пикового потенциала этой серии, запускаемого медленной деполаризационной волной, на 4–5 мВ выше, чем у потенциала предыдущего разряда, вызывает ВПСН, который запускает ряд при более высоком уровне мембранного потенциала, чем на записи В; на Г видно различие критических уровней генерации спонтанного и вызванного ПД; Д — серия спонтанных разрядов, обнаруживающих те же свойства, что и на В, с прогрессирующим изменением критического уровня генерации ПД, обозначенных 1, 2, 3; спонтанный быстрый ВПСН, недостаточный по амплитуде для запуска пика, обозначен стрелкой; Е — примеры отведений спонтанной и вызванной активности, часть этого отведения — возникающий во время продолжительного ТПСН; З — раздражение медиальной петли вновь оказывается быстрым деполаризационным потенциалом (×); И — видно изменение критического уровня генерации ПД и другой быстрый деполаризационный потенциал; обращает на себя внимание различие амплитуд спонтанно возникающих быстрых деполаризационных препотенциалов на Ж, З, И; К, Л — вариации критического уровня генерации ПД (1, 2, 3) и возникновение быстрых деполаризационных препотенциалов (2) нейрона вентробазального ядра во время спонтанно возникающих ТПСН, совпадающих с веретенообразными помехами в коре (Маекава, Рурпура, 1967а, с изменениями); М — детали устройства типичного сенсорного разветвления медиальной петли взрослой кошки; терминальное волокно медиальной петли (МП) образует конусообразный куст терминалей посредством повторных делений претерминального аксона, ветви аксона образуют повторные аксо-дендритические контакты с типичными, частично импрегнированными татамо-кортикальным нейроном вентробазального ядра (1), внутри куста помехи также клеточные тела других аналогичных нейронов без их отростков.

к ВВ! основания полагать, что ритмика поддерживается сложными интернейронными путями, которые генерируют ВПСН между фазами удлиненных ТПСН, как и в случае ритмической активности других таламических нейронов (Purpura, Cohen, 1962; сравни также обсуждение: Andersen, Purpura, in: Brazier, 1969, стр. 491–495).



Внутриклеточные исследования синаптических процессов, лежащих в основе возникновения таламокортикальной синхронизации, выяснили простейшие механизмы работы неспецифических—специфических интернейрональных межъядерных синаптических путей, вовлекаемых в процесс синхронизации (Purpura, Cohen, 1962; Purpura, Shofer, 1963; Purpura, Scarff et al., 1965; Purpura, Frigyesi et al., 1966). Аналогичные исследования ряда различных нейронных организаций коры, базальных ганглиев и среднего мозга также указывают на обширное внеталамическое распределение влияний, вызываемых активацией неспецифических про-

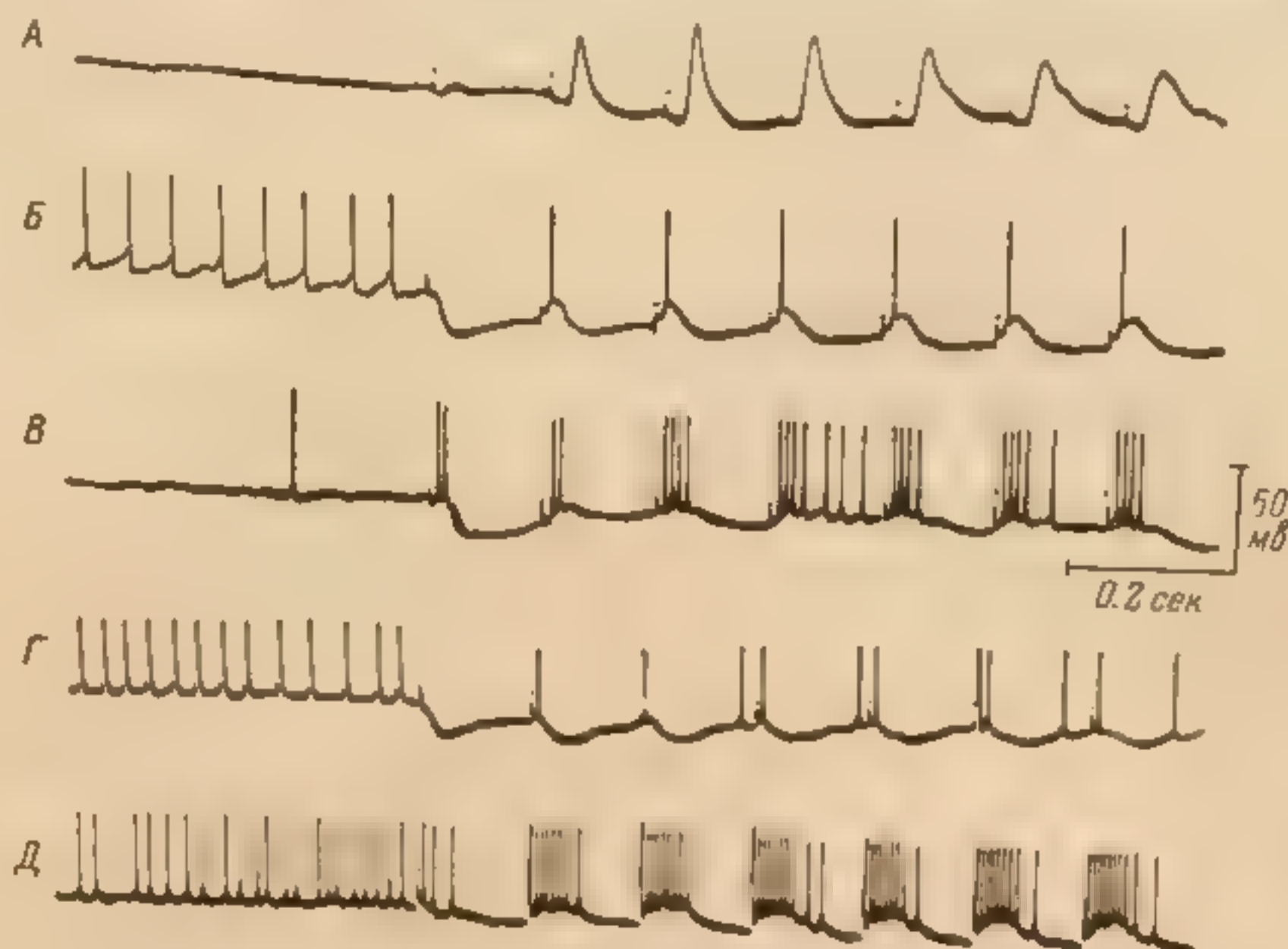


Рис. 17. Типы внутриклеточно зарегистрированной активности таламических нейронов во время кортикальных ответов вовлечения на ритмическое (7 имп./сек.) раздражение медиального отдела таламуса. (Purpura, Shofer, 1963).

А — поверхностно-негативные ответы реакции вовлечения (моторная кора), регистрируемые в течение всего эксперимента, в котором получены отведения Б—Д; Б — нейрон переднего вентрального отдела таламуса, который на первое раздражение отвечает продолжительным ТПСЦ, а на последующие — комплексом ВПСЦ—ТПСЦ; В — нейрон вентроталового отдела таламуса с относительно редкой фоновой активностью, у которого на первое раздражение возникают два ПД; Г — нейрон с такими же разрядами, как и на записи Б; Д — нейрон интраламнарной области, у которого обнаруживается начальный продолжительный ТПСЦ, прерывающий спонтанные разряды. Второе и все последующие раздражения вызывают удлиненные ВПСЦ и продолжительные пачки разрядов, за которыми следуют ТПСЦ.

екционных систем зрительного бугра (Purpura et al., 1964b; Purpura, Malliani, 1967; Malliani, Purpura, 1969; Purpura, 1970; также: Maekawa, Purpura, неопубликованные данные).

Обширные синаптические эффекты низкочастотного раздражения медиального таламического ядра на нейроны различных таламических ядер представлены на рис. 17. Длиннолатентный отрицательный ответ вовлечения отведенный с поверхности коры, вызванный таким раздражением, показан на рис. 17, А. Внутриклеточно зарегистрированные синаптические процессы, наблюдаемые в нейронах различных ядер зрительного бугра, полученные в одном опыте, суммированы на осциллограммах (рис. 17, Б—Д). Первый стимул, приложенный к медиальным таламическим ядрам, вызывает в двигательной коре небольшую реакцию. Однако такой стимул весьма эффективен для возникновения длительных ТПСЦ во всех элементах. «Командные» характеристики этого сигнала проявляются в прекращении асинхронных спонтанных разрядов и подготовке нейронов зрительного бугра к дальнейшему поступлению информации через входы от неспецифических элементов. Затем последующие стимулы вызывают ВПСЦ—ТПСЦ различной длительности. В нейронах интраламнарных ядер возникают групповые ответы, гипериргуемые мощными ВПСЦ (рис. 17, Д). Изменения амплитуды ТПСЦ, как это видно



на рис. 17, В, — обычное явление. На рис. 18 показана необычно выраженная степень нейронной синхронизации, возникающей при активации межъядерных синаптических путей к медиальному и интраламинарному неспецифическим ядрам. Во многих примерах первый стимул повторяемой серии вызывает значительный и продолжительный ТПСП, который, суммируясь с последовательно вызываемыми ТПСП, может предупредить наложение ВПСП и суммацию их до уровня генерации потенциала действия (рис. 18, В). Несмотря на очевидную сложность межнейронных организаций, вызывающих последовательность ВПСП—ТПСП (рис. 17 и 18), существует основная упорядоченность возникновения ПСП, которая ясно отражает четкость межнейронных межъядерных операций.

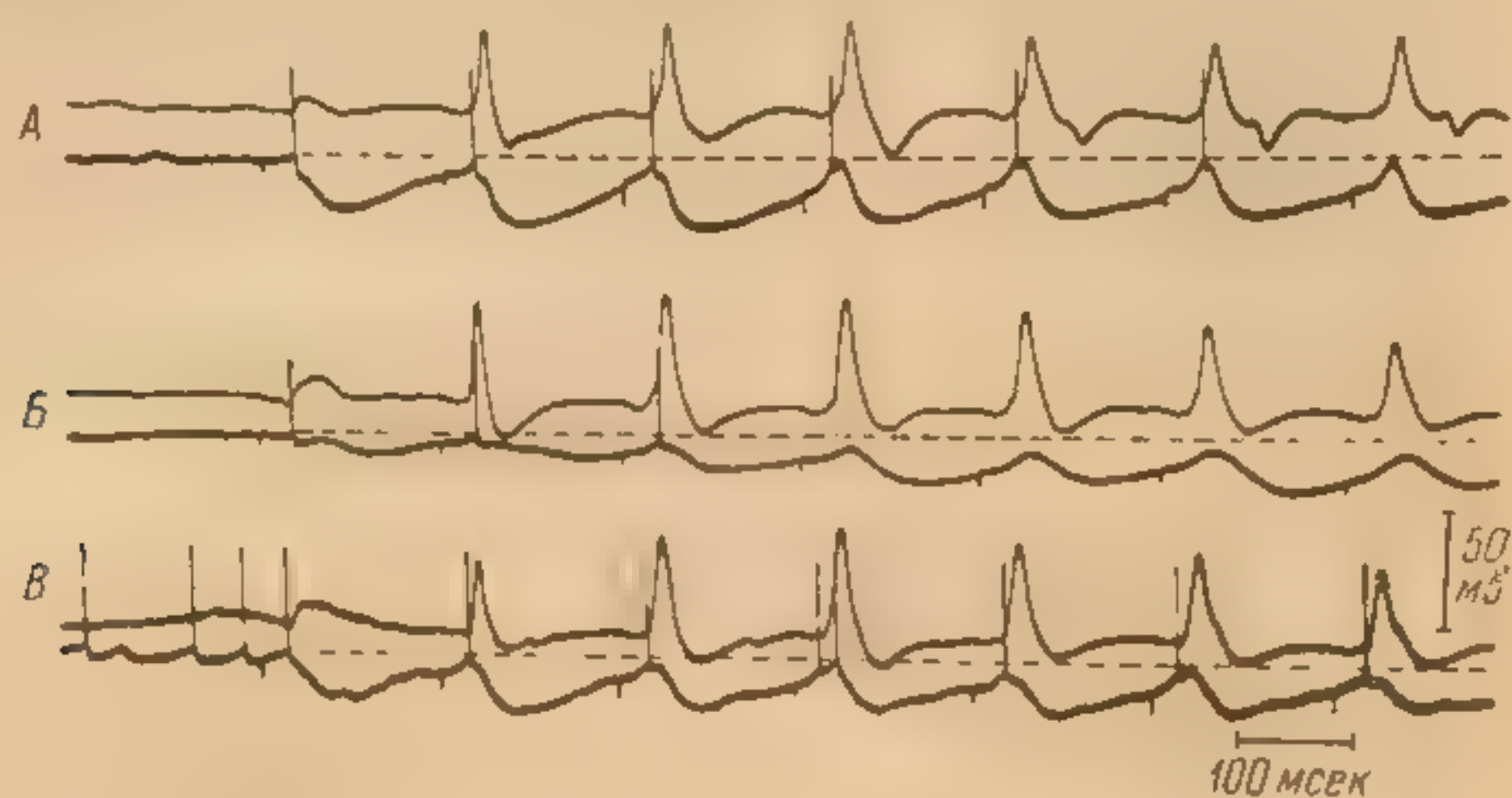


Рис. 18. Временные взаимоотношения комплексов ВПСП—ТПСП нейронов, расположенных в различных областях таламуса, во время ответов реакции вовлечения в моторной коре (записи на верхнем канале) на ритмическое (7 имп./сек.) раздражение медиальных неспецифических ядер таламуса. Три неидентифицированных нейрона зарегистрированы на различной глубине от дорсолатеральной поверхности обнаженного таламуса в процессе одного погружения микроэлектрода. (Purpura, Frigyesi et al., 1966).

Штриховые линии — «критический уровень» генерации ПД, определенный по первому синаптически вызванному ответу каждой серии. Глубина: А — 2.0 мм, В — 4.5 мм, В — 6.5 мм.

Нет сомнений в том, что тормозные интернейроны важны для возникновения значительной гиперполяризации мембраны, которая наблюдается в большинстве нейронов зрительного бугра во время процесса синхронизации. Дополнительные механизмы, — такие, как пре- и постсинаптическое торможение возбуждающих интернейронов, приводящие к снятию облегчения (дисфасилитации), — могут быть также вовлечены в процесс синхронизации. Менее вероятна возможность синаптической активации электрогенного  $\text{Na}^+$  насоса (Nishi, Koketsu, 1968) и — как следствие этого — возникновение длительной гиперполяризации таламических нейронов. Увеличение поляризации мембраны в результате снятия облегчения и активации электрогенного насоса, вызывающего гиперполяризацию, не связаны с увеличением проводимости мембраны, как это имеет место при типичных ТПСП (Eccles, 1964).

Недавние исследования, в которых проводилось продолжительное измерение сопротивления мембраны нейронов зрительного бугра во время гиперполяризации мембраны, вызванной раздражением медиальных таламических ядер, способствовали выяснению роли этих факторов в синхронизирующем торможении (Feldman, Purpura, 1970). Изменения мембранного потенциала, вызванные короткими тестирующими толчками тока, заметно ослаблялись при продолжительном торможении разрядов нейронов зрительного бугра, вызванном раздражением медиальных таламических ядер. В некоторых случаях такое изменение мембранной проводимости определялось в течение всего времени раздражения медиальных



ядер, указывая на продолжение действия тормозного передатчика как на главный — если не единственный — процесс, лежащий в основе длительного подавления возбудимости нейронов зрительного бугра во время низкочастотного раздражения медиальных неспецифических ядер. Сравнение сопротивления мембраны нейронов до раздражения медиальных ядер указывает на трех-четырекратное увеличение проводимости мембраны при продолжительных ТПСП. Отмечая величину и длительность изменений проводимости во время ТПСП, эффективно фиксирующих мембранный потенциал нейронов зрительного бугра, нет необходимости предполагать участие дополнительных «тормозных» механизмов в процессе синхронизации в зрительном бугре.

Таким образом, несмотря на то что аксоаксональные синапсы хорошо проявляются на электронных микрограммах медиальных и латеральных ядер зрительного бугра (Pappas et al., 1966; Ralston, Herman, 1969), а пресинаптическое торможение в вентробазальном комплексе предполагается на основании исследования внеклеточных потенциалов поля (Andersen, Eccles et al., 1964a, 1962b), нет причин для включения пресинаптического торможения в синаптические процессы, лежащие в основе межъядерных взаимодействий в зрительном бугре такого типа, как это показано на рис. 17 и 18.

Недавние попытки раскрыть синаптическую организацию передающих ядер зрительного бугра подчеркнули важность определения происхождения пре- и постсинаптических элементов в сложных синаптических комплексах и гломерулярных скоплениях, как указано в соответствующей главе этой статьи. Сейчас ясно, что терминалы первичных афферентов являются пресинаптическими по отношению к аксонам интернейронов, которые в свою очередь являются пресинаптическими по отношению к передающим нейронам и, возможно, интернейронам, часть которых активируется синаптически через возвратные коллатерали передающих нейронов. Кортикофугальные проекции связаны с дистальными дендритами передающих нейронов и терминалами аксонов интернейронов. (Различные аспекты этих синаптических связей детализированы в следующих работах: Colonnier, Guillery, 1964; Szentágothai et al., 1966; Guillery, 1967; Szentágothai, 1967; Jones, Powell, 1969a, 1969b). В соответствии с гипотезой Эклса (Eccles, 1969) о возвратном торможении, существуют указания на то, что передающие клетки зрительного бугра возбуждают интернейроны, которые являются тормозными для передающих нейронов (Andersen, Eccles et al., 1964a, 1964b; Burke, Sefton, 1966; Creutzfeldt, Fuster et al., 1966) и, возможно, возбуждающими и тормозными для других передающих клеток и интернейронов (Maekawa, Pugh, 1967a, 1967b). В противоположность заключению Андерсена и др. (Andersen et al., 1964a, 1964b), было высказано предположение, что первичные афференты пресинаптически тормозят интернейроны, которые могут быть также пресинаптически тормозимы кортикофугальными афферентами. Последовательность этих синаптических связей, которые никоим образом не являются полностью выясненными, были схематизированы в функциональной модели, которая включает последние данные о кортикофугальных влияниях и взаимодействиях между различными входами в передающем ядре зрительного бугра (Kalil, Chase, 1970).

Поиск тормозящих интернейронов, ответственных за синхронизацию ТПСП в таламических нейронах при активации межъядерных синаптических путей зрительного бугра (рис. 17), не был вполне успешным. Интернейроны, длительность разрядов которых соответствует длительности синхронизированных ТПСП, не были определены в непосредственной близости от нейронов, в которых регистрировались такие ТПСП (Pugh, 1969a, 1969b).







ТПСП и может быть подавлено на некоторое время после прекращения раздражения медиальных таламических ядер (рис. 19). Детали этого взаимодействия показаны на рис. 20, где заметно ослабление моносинаптического ВПСР, когда последний появляется во время максимального увеличения проводимости, связанного с ТПСР (рис. 20, 3, И). Степень облегчения и торможения церебелло-таламокортикальной передаточной активности при низкочастотном раздражении медиальных неспецифических ядер зрительного бугра зависит от взаимодействия между передаточными ответами и последовательностью ВПСР—ТПСП (Purpura et al., 1966b). Это «отфильтровывание» афферентных потоков к двигательной коре

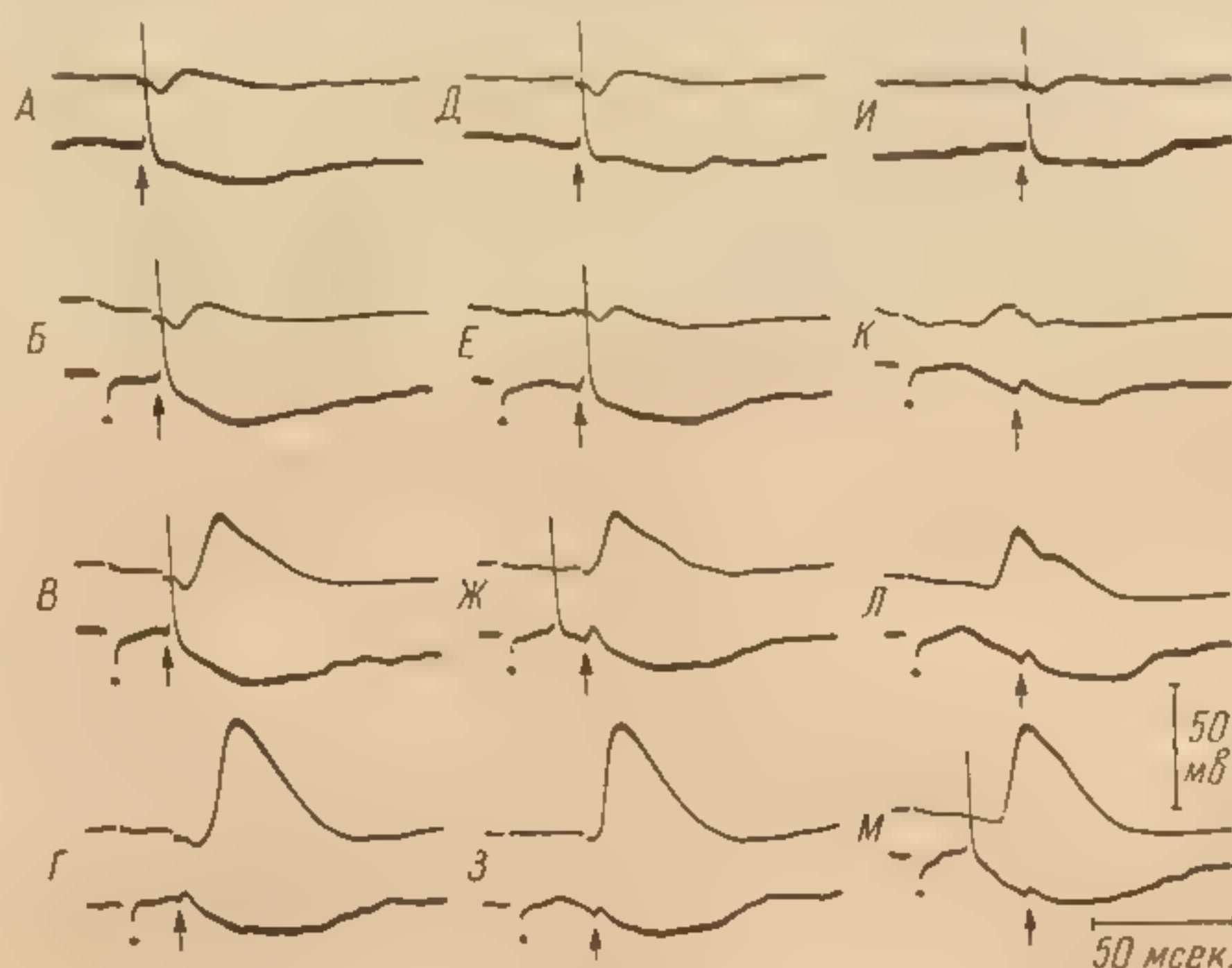


Рис. 20. Развитие вызванного ТПСР клетки вентролатерального ядра таламуса во время таламокортикальной реакции вовлечения (Purpura, Scarff et al., 1965).

А, Д, И — ответы на пробные раздражения соединительных ножек; раздражение соединительных ножек (показано стрелками) нанесено через 23 мсек. (Б—Г), 33 мсек. (Д—З) и 40 мсек. (И—М) после раздражения медиального отдела таламуса (показано точками). Каждый ряд — первые три пары ответов на сочетанное раздражение соединительных ножек и медиального отдела таламуса с частотой 7 имп./сек.

в вентролатеральном ядре зрительного бугра отображает одну из основных модулирующих или регулирующих функций неспецифических ядер зрительного бугра.

Такое торможение проекционной активности чрезвычайно эффективно подавляет таламокортикальные входы в двигательную кору.

Взаимодействие вызванных потенциалов, рассмотренных на уровне коры (рис. 19 и 20), является, таким образом, следствием тормозных взаимодействий в неспецифических—специфических межъядерных путях на подкорковом уровне. Возникает вопрос о том, имеется ли нечто подобное внутриклеточно зарегистрированным синаптическим процессам, вроде представленных на рис. 19 и 20, во время естественных операций в системах зрительного бугра. Доказательство этого обнаруживается при изучении изменений релейной активности вентролатерального ядра у свободно передвигающихся кошек с хронически вживленными электродами в нескольких точках мозгового ствола (Steriade et al., 1969). Переход от пробуждения к медленноволновому сну у таких животных ассоциируется с заметным подавлением постсинаптических компонентов фокальных ответов, регистрируемых в вентролатеральном ядре.

Таким образом, в развитие спонтанных всплесков веретен или вызванной синхронизации ЭЭГ включаются таламические межъядерные синап-

роль  
синхрониз.  
ТПСП  
стр. 32



тические пути, которые вызывают мощное и длительное поддерживающее торможение передающих нейронов VL. Сходные, хотя менее выраженные эффекты наблюдаются в клетках VB на фоне спонтанной или вызванной из метаталамуса синхронизации разрядов таламических нейронов (Маекава, Purpura, 1967b). Интересно, что на вентральные таламические реле, от которых идут пути к сенсомоторной и мотосенсорной коре, более интенсивно воздействуют неспецифические ядра, чем ядра метаталамуса. Это предполагает наличие более тесных функциональных отношений между медиальными неспецифическими ядрами и проекционными системами, обслуживающими механизмы моторно-сенсорного контроля, чем между синаптическими системами, участвующими в процессах соматосенсорной и зрительно-слуховой интеграции.

### Б. Взаимодействие между специфическими и неспецифическими ядрами

В настоящее время известно, что параллельно с мощными возбуждающими и тормозными синаптическими путями, возникающими в медиальных ядрах таламуса и идущими к VA—VL и другим ростральным таламическим нейронным структурам, существуют столь же активные пути, идущие в обратном направлении (Desiraju, Purpura, 1970). Латентность ТПСЦ,

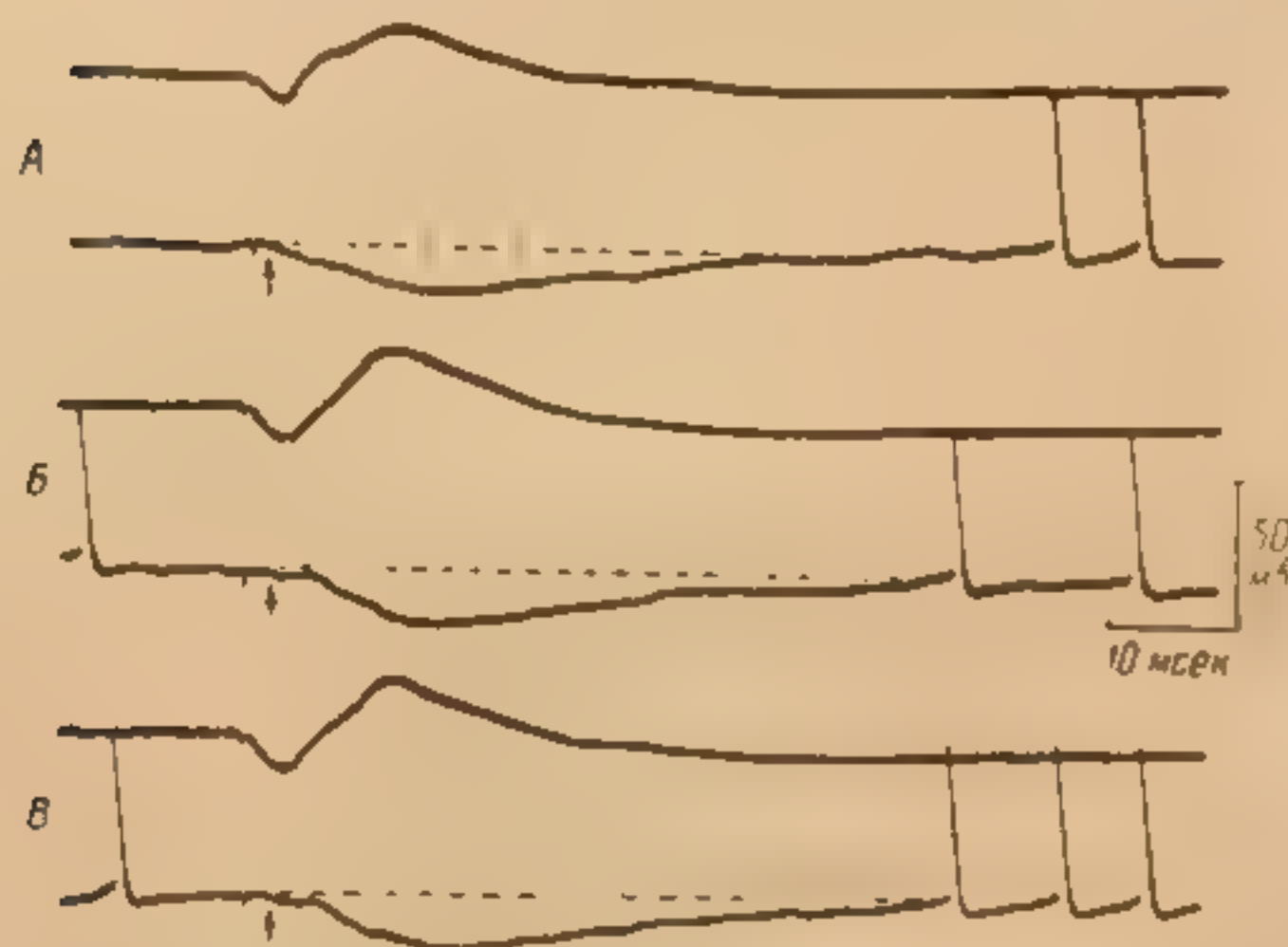


Рис. 21. Изменение параметров ТПСЦ нейрона медиального отдела таламуса в течение ритмического (6 имп./сек.) раздражения вентролатерального ядра. (Desiraju, Purpura, 1970).

А—В — первые три ответа на раздражение вентролатерального ядра: А — в ответ на первое раздражение регистрируется типичный положительно-отрицательный первичный ответ моторной коры; при внутриклеточном отведении от нейрона медиального отдела, расположенного на глубине 4.5 мм от поверхности таламуса, регистрируется ТПСЦ со скрытым периодом 1.5—2.0 мсек. (показано стрелкой); В — на второе раздражение, нанесенное через 140 мсек., после первого, возникает «усиленный» ВП поверхности коры, по-

следний сопровождается увеличением на 4 мсек. скрытого периода ТПСЦ, который может прерываться небольшим ВПСЦ; увеличивается продолжительность ТПСЦ, вслед за которым генерируется более выраженный ВПСЦ, запускающий ПД; В — в ответ на третье раздражение возникают точно такие же потенциалы поверхности коры и нейрона, как и на записи Б. Штриховыми линиями обозначен исходный уровень мембранного потенциала.

наблюдаемых в нейронах VA—VL при стимуляции медиального таламуса, лишь в редких случаях составляет менее 8—10 мсек. Латентность длительных ТПСЦ, возникающих в нейронах медиального таламуса в ответ на одиночное раздражение VA—VL, вызывающее типичный «первичный» ответ в моторной коре, составляет 1.5—4.0 мсек. При втором и последующих повторных стимулах, вызывающих реакцию вовлечения, происходит увеличение латентности ТПСЦ (рис. 21, Б). Эти ТПСЦ иногда прерываются коротколатентными ВПСЦ, подпороговыми для генерации пика. Кроме значительных коротколатентных ТПСЦ, во многих нейронах, расположенных в медиальных и интраламинарных таламических ядрах, в ответ на низкочастотную стимуляцию медиального таламуса выявляются коротколатентные ВПСЦ и связанные с ними высокочастотные разряды (рис. 18). Следует отметить, что такие коротколатентные ВПСЦ не наблюдаются вслед за первым стимулом раздражающей серии, однако неожиданно развиваются параллельно реакции вовлечения, вызываемой стимуляцией VA—VL (рис. 22). Вот почему не возникает вопрос, существуют ли тесные реци-

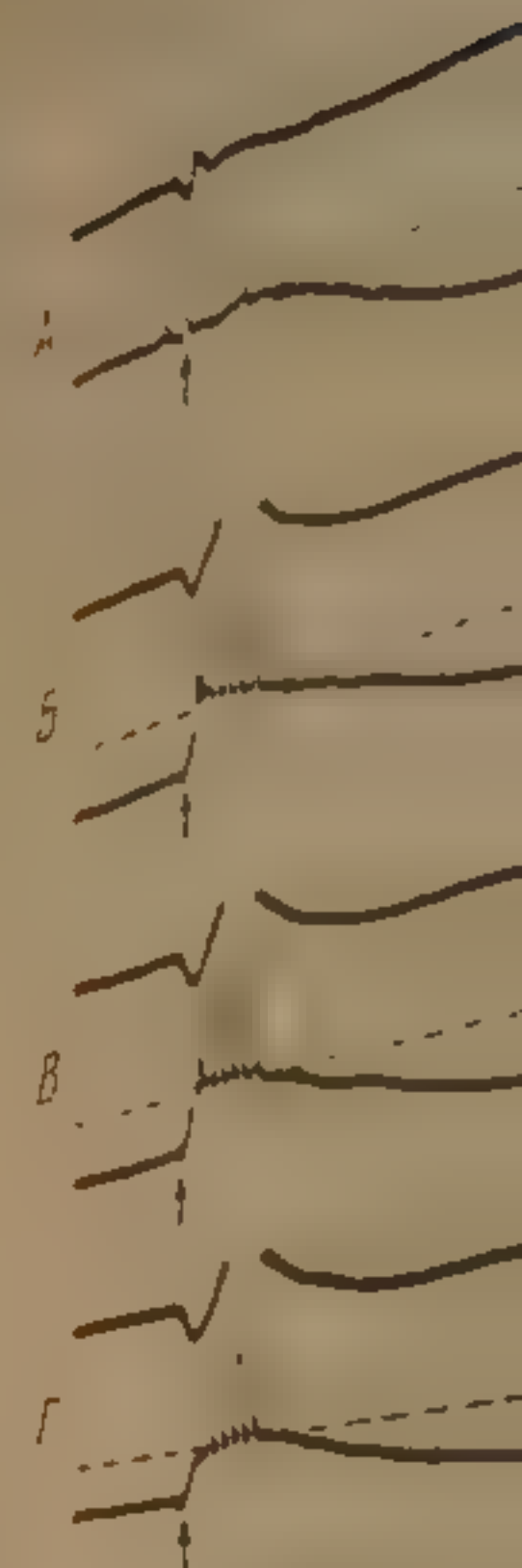


Рис. 22. Резкое увеличение длительности ТПСЦ на длительном раздражении (глубина 5.5 мм) во время ритмического раздражения.

Стрелки — артефакты раздражения. ВПСЦ, который мало выражен, возникает продолжительное раздражение, приложенные эписинхронизированные «гигантские» ВПСЦ (показаны стрелками); В — продолжение ТПСЦ накладывается спонтанно достиг исходного уровня, обозначенного штриховой линией.

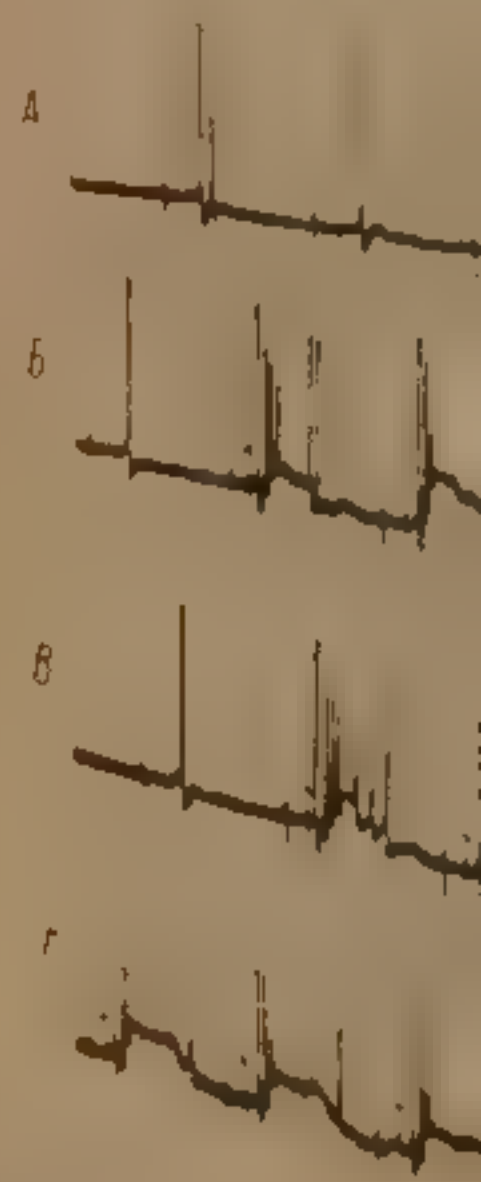


Рис. 23. Взаимодействие специфических и неспецифических ядер таламуса при ритмическом раздражении.

се раздражения и в ответ на А — в ответ на первое раздражение регистрируется типичный положительно-отрицательный первичный ответ моторной коры; при внутриклеточном отведении от нейрона медиального отдела, расположенного на глубине 4.5 мм от поверхности таламуса, регистрируется ТПСЦ со скрытым периодом 1.5—2.0 мсек. (показано стрелкой); В — на второе раздражение, нанесенное через 140 мсек., после первого, возникает «усиленный» ВП поверхности коры, по-



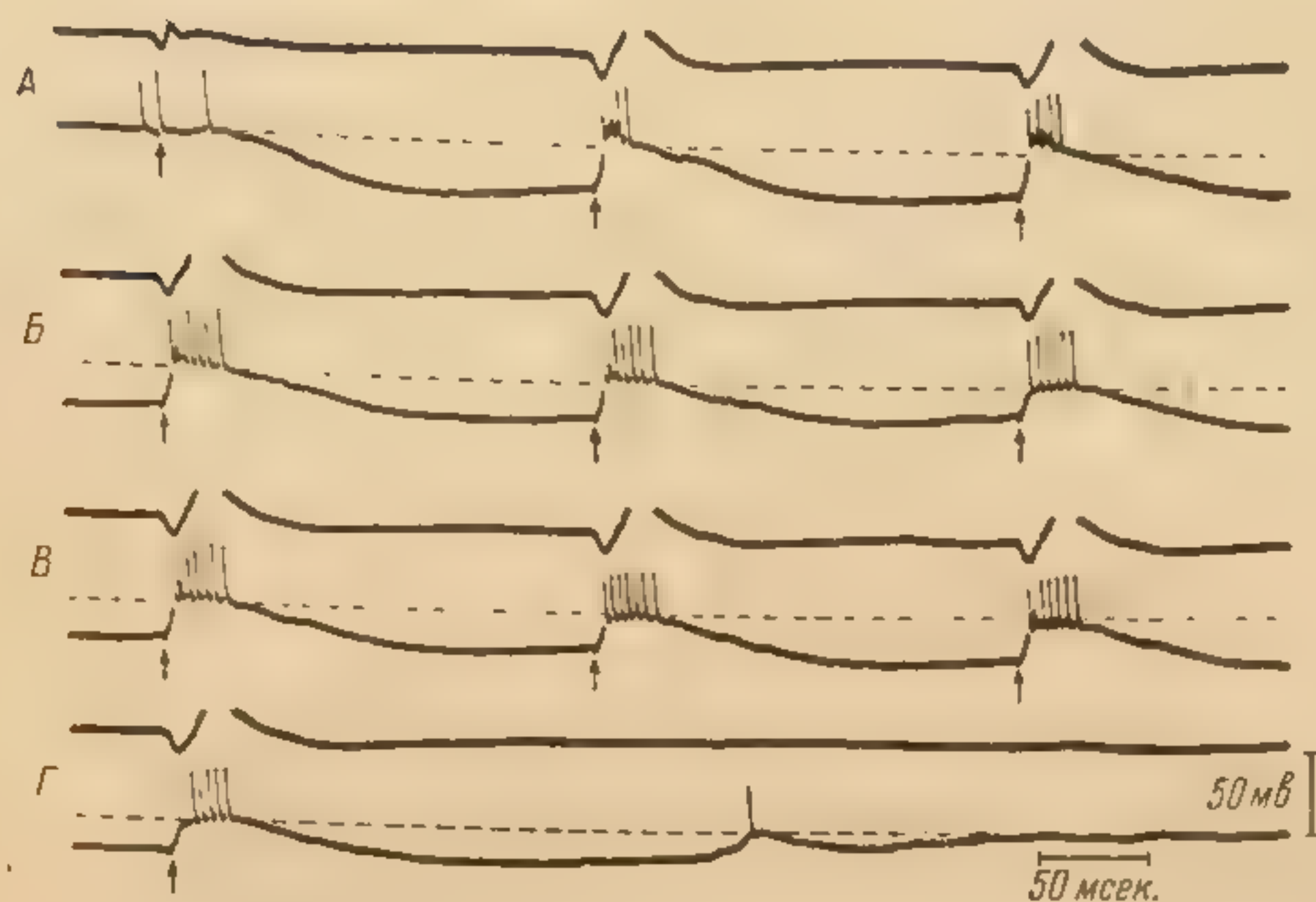


Рис. 22. Резкое увеличение коротколатентных продолжительных ВПСП, накладывающихся на длительнолатентные ТПСП нейрона медиального отдела таламуса (глубина 5.5 мм) во время ритмического (5 имп./сек.) раздражения VA—VL ядер. (Desiraju, Purpura, 1970).

Стрелки — артефакты раздражения. А — в ответ на первое раздражение возникает ПД на коротколатентном ВПСП, который мало заметен на записи; Б — вслед за начальными синаптическими реакциями возникает продолжительный ТПСП со скрытым периодом 30–40 мсек. (второе и последующие раздражения, приложенные в остаточный период гиперполяризации мембраны, вызывают полисинаптические «гигантские» ВПСП и накладываются на них высокочастотные разряды и неполные пики); В — продолжение записи А и Б; Г — последнее раздражение ритмической серии вызывает наименьший по амплитуде ВПСП, разряды на котором возникают с задержкой. На последний ТПСП накладывается спонтанный ВПСП и ПД в период, когда мембранный потенциал еще не достиг исходного уровня, обозначенного на рисунке штриховыми линиями. Между записями В и Г — перерыв 2 сек.

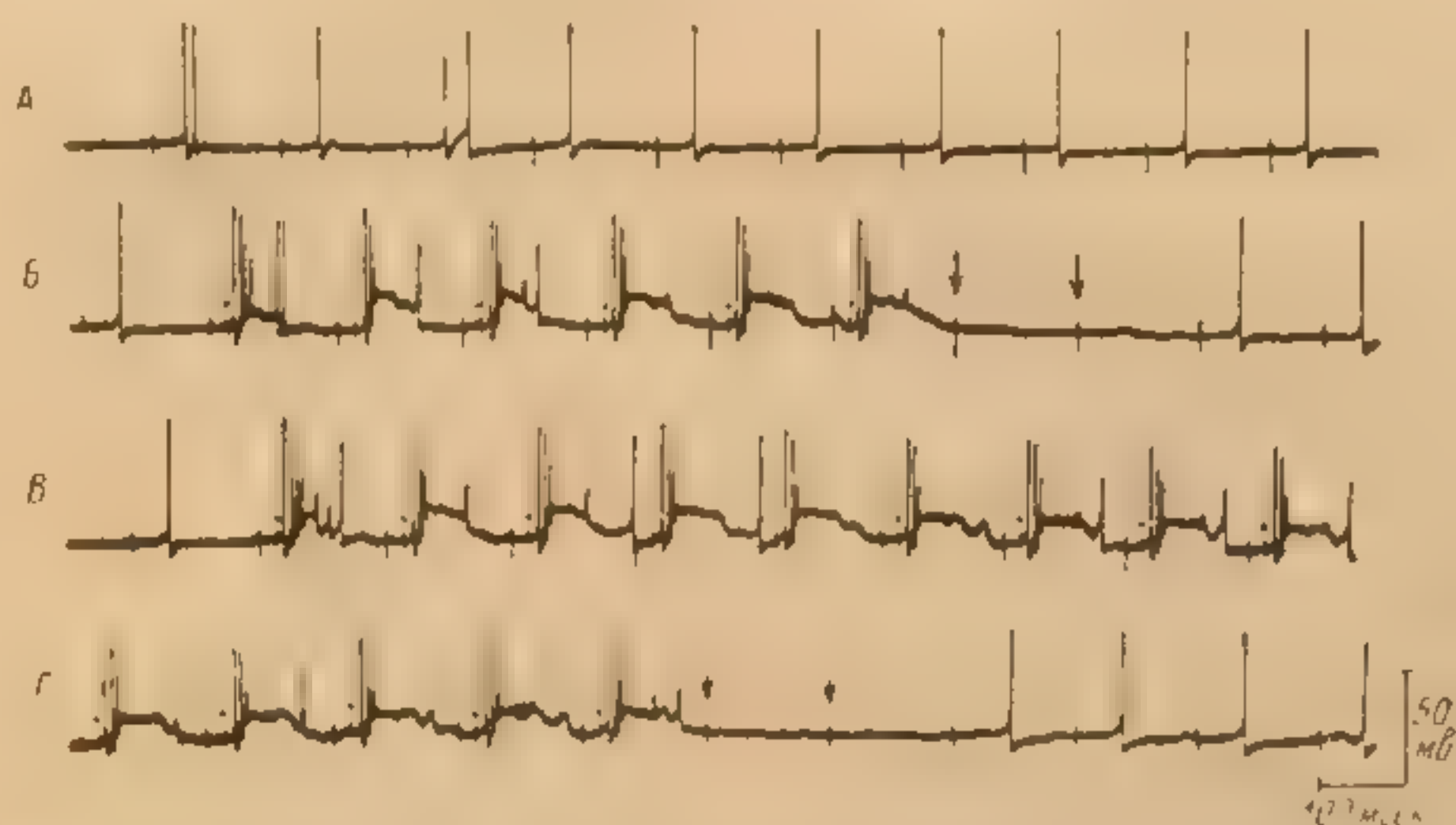


Рис. 23. Взаимодействие синаптической активности нейрона пирамидного тракта моторной коры, вызванной раздражением специфических и неспецифических систем. (Purpura, 1970).

А—Г — непрерывная запись: А — на низкочастотное раздражение медиального отдела таламуса возникают одиночные или иногда спаренные разряды, они генерируются небольшим ВПСП со скрытым периодом 20–30 мсек; Б — при применении соответствующего раздражения вентролатерального ядра таламуса (точка) возникают мощные продолжительные ВПСП, сопровождающиеся разрядами клетки и инактивацией ПД (стрелки на Б — моменты нанесения двух раздражений медиального отдела таламуса вскоре после прекращения раздражения вентролатерального ядра); В — начало второго периода раздражения вентролатерального ядра после восстановления ответов на раздражение неспецифической системы; Г — как и на Б, видно подавление ВПСП на раздражение медиального отдела таламуса, нанесенное после прекращения раздражения вентролатерального ядра.



прокные интраталамические связи между неспецифическими и специфическими ядрами.

Тот факт, что значительная часть элементов медиального таламуса бывает активно заторможена при максимальной активации специфических таламокортикальных проекционных путей, возможно, указывает на механизм, при помощи которого воздействие определенного специфического канала входа в моторную кору может быть подкреплено сопряженным подавлением фоновой неспецифической активности таламокортикальных проекций (Purpura, 1970). Последовательное торможение неспецифической таламической активности, вызванной раздражением VA—VL, отчетливо проявляется при внутриклеточных отведениях от кортикальных нейронов (рис. 23). Различные синаптические эффекты в таком нейроне при стимуляции VL и медиального таламуса были описаны выше (рис. 14). Как видно из длительных отведений на рис. 23, комбинированная стимуляция этих ядер подавляла ВПСП и разряды, вызванные стимуляцией метаталамуса вслед за последним стимулом в серии раздражений VL. При отсутствии данных, свидетельствующих о наличии мощного торможения неспецифических ядер таламуса при стимуляции VL, может быть сделан вывод, что подавление вызванных из таламуса разрядов пирамидной клетки (на рис. 23, Б, Г указано стрелками) является показателем действия «пресинаптических» тормозных процессов в интракортикальных интернейронных путях. Однако рис. 23, на котором видно торможение неспецифических проекций и последующая дисфасилитация пирамидной клетки, свидетельствует, что возбуждающее и тормозное взаимодействие между специфической и неспецифической вызванной активностью в кортикальных нейронах может отражать те события на таламическом уровне, которые вызываются синаптическими процессами в реципрокных межъядерных путях.

#### В. Участие таламических синаптических механизмов в десинхронизации нейронной активности

Активация ЭЭГ или электрокортикальная десинхронизация легко вызывается у ненаркотизированных животных высокочастотной стимуляцией как неспецифических ядер таламуса, так и структур стволовой ретикулярной активирующей системы (СРАС). Анализ участия интраталамических синаптических событий в процессе десинхронизации может, таким образом, выполняться на основании данных внутриклеточного отведения от таламических нейронов при двух видах постановки эксперимента: а) при переходе от низко- к высокочастотной стимуляции медиального таламуса, которая извращает реакцию вовлечения (таламокортикальную синхронизацию) в низкоамплитудную высокочастотную электрокортикальную активность, и б) при высокочастотной стимуляции отделов ретикулярной формации моста во время таламокортикальной синхронизации, вызванной сопутствующей низкочастотной стимуляцией медиальных неспецифических ядер таламуса. Последняя ситуация воспроизводит постановку эксперимента Морuzzi и Мегуна (Moruzzi, Magoun, 1949), которые использовали его для демонстрации «блокирующего» влияния стимуляции СРАС на вызванную электрокортикальную синхронизацию.

Примеры специфического действия, наблюдаемые при изменении частоты стимуляции медиального таламуса на отводимые внутриклеточно синаптические потенциалы показаны на рис. 24 (Purpura, Shofer, 1963). Комплексы ВПСП—ТПСП, вызываемые низкочастотной стимуляцией медиального таламуса, устранялись при высокочастотной стимуляции и замещались суммирующимися ВПСП, которые приводили к существен-

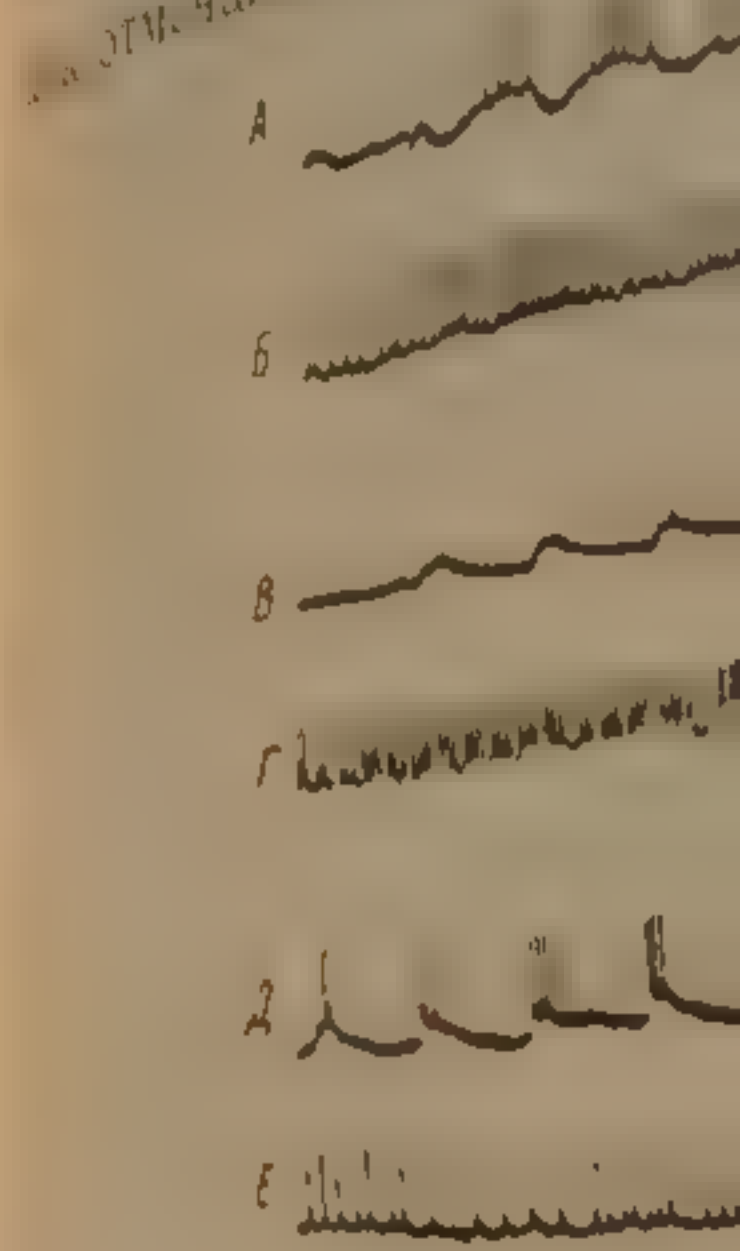


Рис. 24. Влияние ритмической стимуляции медиального таламуса (МТ) на электрическую активность, которая до применения высокой частоты была в виде коротколатентных ТПСП.

Д — непрерывная запись Потенциала. А — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Б — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. В — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Г — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Д — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Е — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Ж — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП.

Рис. 24. Влияние ритмической стимуляции медиального таламуса (МТ) на электрическую активность, которая до применения высокой частоты была в виде коротколатентных ТПСП. Д — непрерывная запись Потенциала. А — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Б — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. В — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Г — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Д — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Е — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП. Ж — длительный ТПСП, вызванный суммированием ТПСП.



ной деполяризации сомы нейронов. ТПСП не наблюдались во время периода постактивационного облегчения, который соответствует фазе стойкой десинхронизации ЭЭГ, обычно следующей за высокочастотной стимуляцией медиального таламуса. Эти и другие данные (Purpura, Shofer, 1963) показывают, что основными синаптическими процессами, лежащими в основе перехода от вызванной таламокортикальной синхронизации к десинхронизации, являются 1) блокада или уменьшение синхронизирующих ТПСП и 2) усиление возбуждающих синаптических посылок.

Дальнейшее изучение этих синаптических процессов проводилось, как отмечалось выше, при такой же постановке эксперимента, как у Мо-

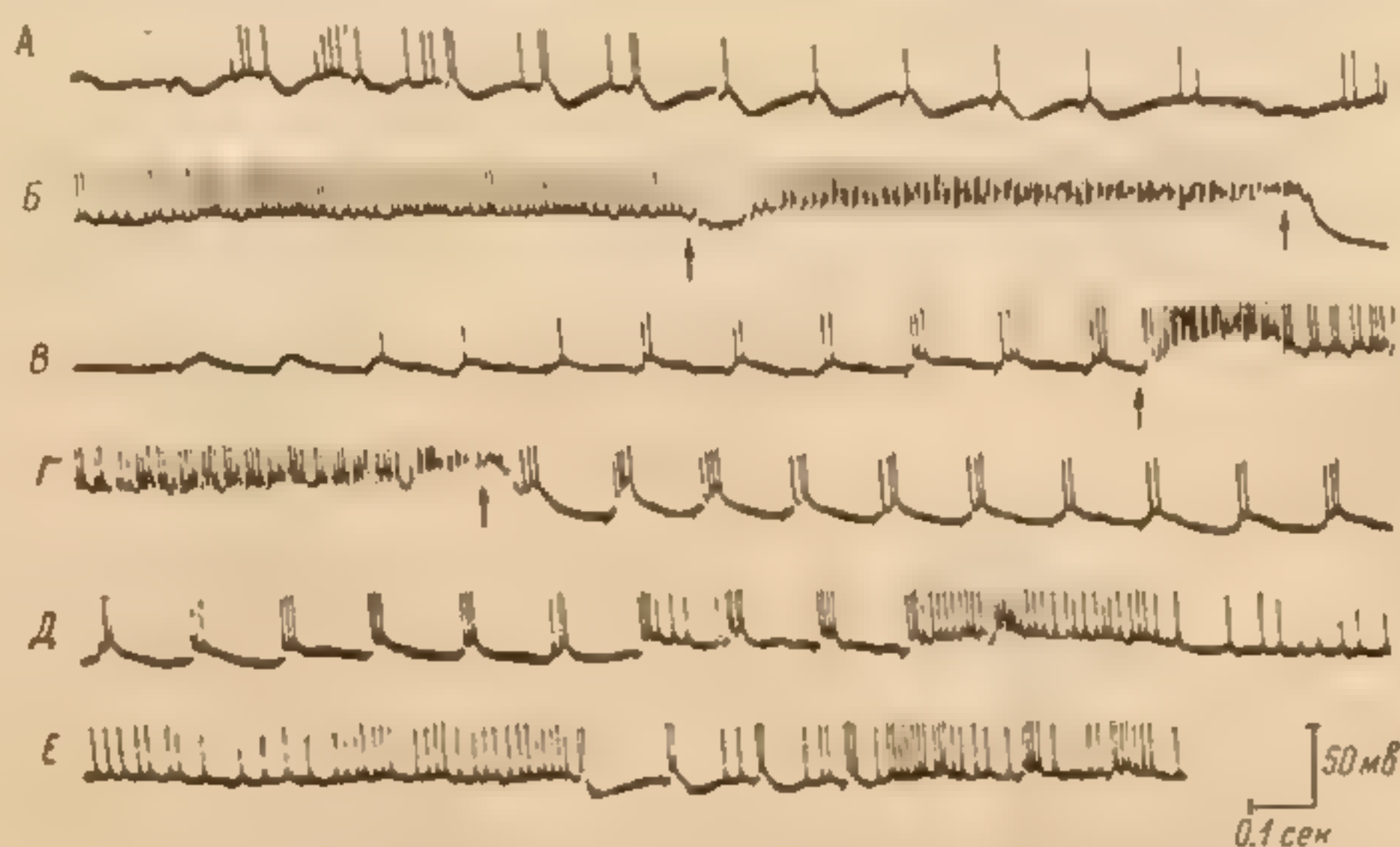


Рис. 24. Влияние ритмической высокочастотной стимуляции медиального отдела таламуса (МТ) на электрическую активность нейрона вентромедиальной области, которая до применения высокочастотной стимуляции представляла собой реакцию вовлечения в виде коротколатентных ВПСП и длительных выраженных ТПСП. (Purpura, Shofer, 1963).

А—Д — непрерывная запись. После раздражения медиального отдела таламуса с частотой 7 имп./сек. наступает фаза повышенной возбудимости (Б). На первое раздражение высокочастотной (80 имп./сек.) пачки возникает удлиненный ТПСП (первая стрелка). Последующие стимулы, прикладываемые после ТПСП, вызывают суммирование ВПСП и связанные с ними уменьшающиеся по амплитуде высокочастотные серии ПД; Г — во второй период применения раздражения медиального отдела таламуса с частотой 7 имп./сек. после реполяризации возникают лишь удлиненные, медленно нарастающие ВПСП. При изменении частоты раздражения (между стрелками на записях В и Г) возникают высокочастотные ритмические разряды, накладывающиеся на деполяризацию, амплитуда которой зависит от частоты стимуляции. Е — запись спустя несколько секунд. Отмечается возобновление ТПСП при раздражении медиального отдела таламуса с частотой 7 имп./сек.

руцци и Мегуна (Moruzzi, Magoun, 1949). Внутриклеточные отведения были получены от ростральных таламических нейронов при низкочастотной стимуляции медиального таламуса и высокочастотной стимуляции ретикулярной формации моста (рис. 25, Б). Из этой иллюстрации ясно, что блокирование кортикальных реакций вовлечения во время стимуляции СРАС связано с заметным уменьшением синхронизирующих ТПСП и увеличением возбудимости нейронов. Влияние этого блокирования синхронизирующих ТПСП на моносинаптическую передачу через пересинапс показано на рис. 25, Б, Е. Конечный эффект стимуляции СРАС — уменьшение или устранение синхронизирующих ТПСП, восстановление синаптической передачи в переключениях и облегчение синаптических посылок в моторную кору (Purpura, McMurtry et al., 1966b).

Два положения вытекают из экспериментальных наблюдений: а) уменьшение, блокирование или торможение синхронизирующих ТПСП — существенно необходимое обстоятельство для проявления таламокортикальной десинхронизации; б) усиление возбуждающих синаптических посылок в таламических нейронах сопутствует этому «торможению торможения». Альтернативой положению о том, что тормозные нейроны, участвующие в процессах синхронизации, постсинаптически тормозятся ней-



ронами, специфически возбуждаемыми высокочастотной стимуляцией медиального таламуса или СРАС, является следующее: уменьшение ТПСР представляет собой результат добавления ВПСР, развивающихся при ретикулярной активации ранее «молчавших» возбуждающих интер-

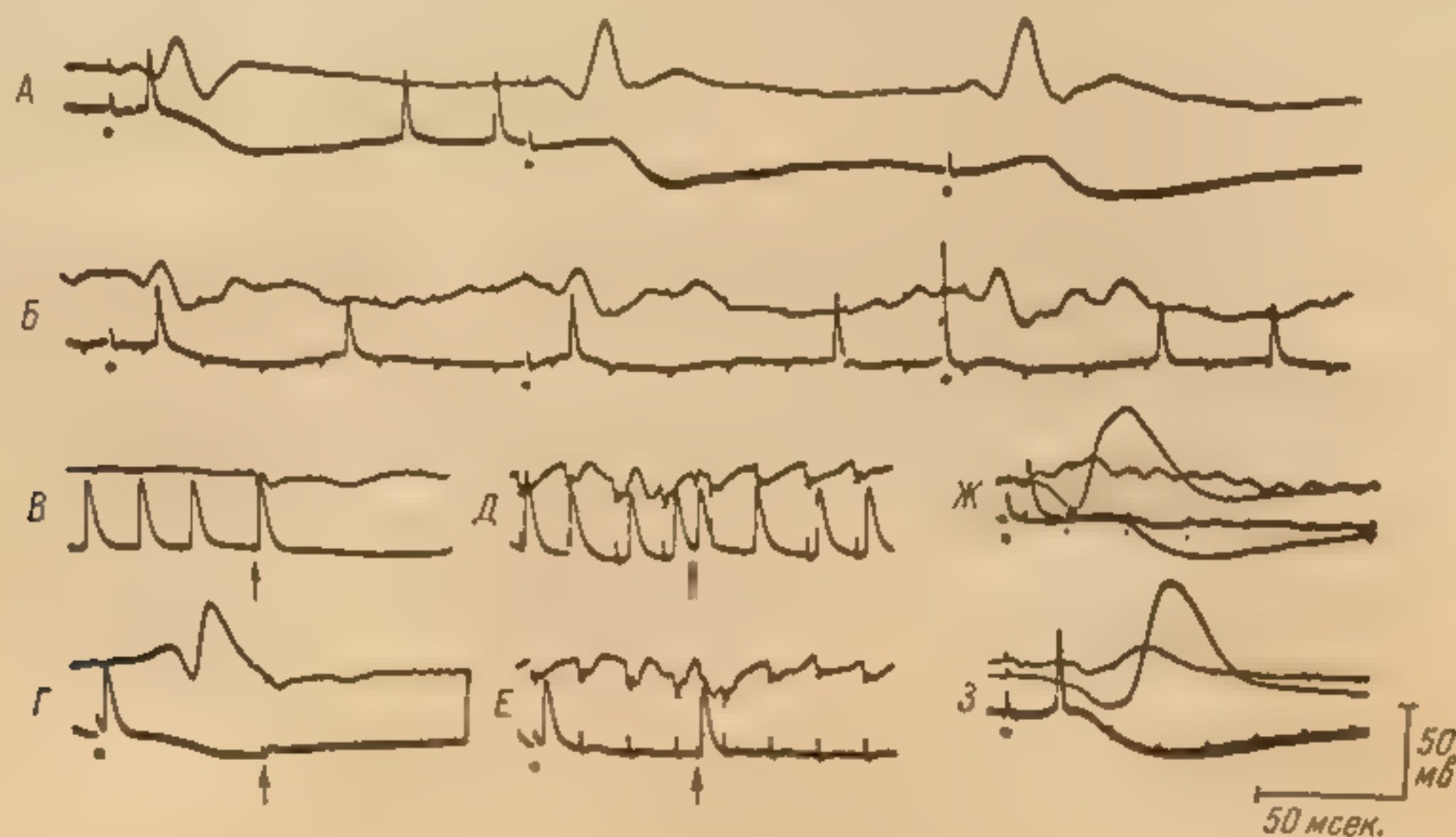


Рис. 25. Интраталамические синаптические процессы, связанные с десинхронизирующим влиянием раздражения ретикулярной формации Варолиева моста.

А и Б — отведения от неидентифицированного нейрона вентролатерального отдела таламуса: А — комплексы ВПСР—ТПСР, возникающие на низкочастотное раздражение медиального отдела таламуса, которое вызывает выраженные полисинаптические ответы реакции вовлечения коры; Б — одновременная высокочастотная стимуляция медиального отдела таламуса и ретикулярной формации Варолиева моста; отмечается заметное уменьшение ТПСР во время раздражения ретикулярной формации (Purpura, McMurtry et al., 1966b); В—Д — эффект снятия торможения передаточного нейрона вентролатерального ядра, вызванного низкочастотным раздражением медиального отдела таламуса, при активации ретикулярной формации; В — контрольный ПД нейрона вентролатерального ядра на раздражение соединительной ножки (стрелка); Г — низкочастотное раздражение медиального отдела таламуса (точка) нанесена на 50 мсек. раньше раздражения соединительной ножки; Д — влияние раздражения ретикулярной формации на возбудимость нейрона вентролатерального ядра; Е — то же, что и на записи Г, но во время сопутствующего раздражения ретикулярной формации, которое приводит к уменьшению ТПСР, полученного на раздражение медиального отдела таламуса (Purpura, Frigyesi et al., 1966); Ж — детали блокирующего эффекта высокочастотного раздражения Варолиева моста на продолжительный ТПСР, полученный у неидентифицированного таламического нейрона на низкочастотное раздражение медиального отдела таламуса; суперпозированные кривые представляют собой отведение от поверхности коры и внутриклеточное отведение ответов на раздражение медиального отдела таламуса (7 имп./сек.), а также ответов на продолжительное низкочастотное раздражение медиального отдела таламуса и высокочастотное раздражение ретикулярной формации; З — условия эксперимента такие же, как и в случае Ж; отведение от другого препарата (раздражение ретикулярной формации подавляет ответы реакции вовлечения, но не влияет на ТПСР; это явление наблюдается у меньшей части нейронов).

нейронов. К сожалению, экспериментальных данных об относительной проводимости в течение вызванной из ретикулярной формации блокады синхронизирующих ТПСР до сих пор нет. Но поскольку торможение торможения теперь обнаружено во многих отделах центральной нервной системы млекопитающих (Wilson, Burgess, 1962; Brazier, 1969; Ryall, 1970), не исключена возможность сходных механизмов и в действии сложных интернейронных систем, осуществляющих генерализованную синхронизацию и десинхронизацию электрической активности коры.

#### Г. СИНАПТИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОЗЖЕЧКОВО-ТАЛАМИЧЕСКОГО ПЕРЕДАТОЧНОГО ЯДРА

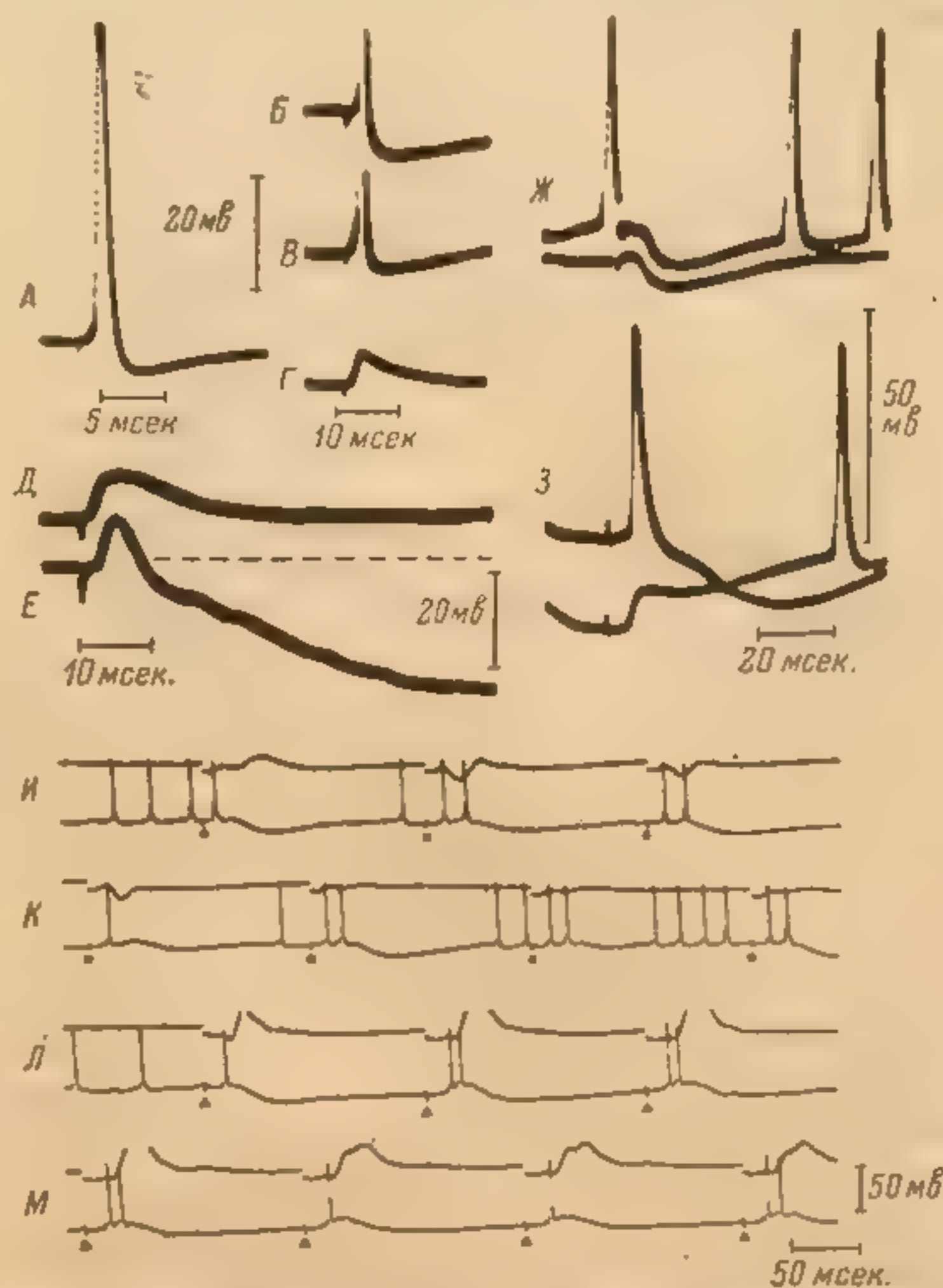
Нейроны вентрального таламического ядра (VL) — единственные среди передаточных элементов таламуса — активируются двумя основными подкорковыми проекциями; на них, как отмечено выше, интенсивно влияют также неспецифические—специфические межъядерные пути. Такое устройство входов позволяет характеризовать интернейронную организацию передаточного ядра как служащую функциональным промежуточным звеном между мозжечком, полосатым телом и моторной корой.



Внутриклеточное отведение от передаточных клеток установило, что нейроны, моносинаптически возбуждаемые при стимуляции соединительных ножек, могут также моносинаптически возбуждаться при стимуляции стриарных эфферентных путей в *ansa lenticularis* (рис. 26, А—Г) (Desiraju, Purpura, 1969). Однако, если при стимуляции соединительных ножек моносинаптические ВПСИ в нейронах VL обычно сопровождаются ТПСИ (Purpura, Scarff et al., 1965), стимуляция *ansa lenticularis* не вызывает ТПСИ в той же клетке (рис. 26, Д, Е). Из этого следует, что ТПСИ,

Рис. 26. Внутриклеточное отведение конвергентного моносинаптического возбуждения нейрона вентролатерального ядра таламуса на раздражение *ansa lenticularis* (А, В, Г) и соединительной ножки. (Desiraju, Purpura, 1969).

Амплитуда ПД на В и В срезана для удобства демонстрации. Видно минимальное различие скрытого периода на записях В и В ВПСИ на раздражение *ansa lenticularis* представлен отдельно на записи Г. Д и Е — отведения от различных нейронов вентролатерального ядра на раздражение *ansa lenticularis* (Д) и соединительной ножки (Е). Длительный ТПСИ генерируется вслед за ВПСИ только на раздражение соединительной ножки, на ранней его фазе видны низкоамплитудные осцилляции. Ж и З — пример конвергентных, но реципрокных синаптических эффектов в нейроне вентролатерального ядра на раздражение *ansa lenticularis* (Ж) и соединительной ножки (З). Ответы в каждом случае возникают от двух уровней поляризации мембраны. Ж — верхняя запись получена в период возникновения спонтанных разрядов, нижняя — период увеличенной поляризации мембраны, при которой спонтанные разряды были подавлены. В обоих случаях на раздражение *ansa lenticularis* возникает ТПСИ со скрытым периодом 4—6 мсек. З — нижняя запись получена в период спонтанного продолжительного ТПСИ. На раздражение соединительной ножки возникает ВПСИ со скрытым периодом 4—6 мсек и ПД ВПСИ возникает изолированно во время спонтанного ТПСИ. И — примеры аналогичных длительных комплексов ВПСИ — ТПСИ, возникающих в нейроне вентролатерального ядра таламуса на ритмическое раздражение вентродорсального ядра (И и К — непрерывная запись) и медиального отдела таламуса (Л и М — непрерывная запись).



вызываемые раздражением ножек, не являются возвратными, так как можно полагать, что возвратный тормозной путь активировался бы при моносинаптическом возбуждении одной и той же популяции клеток различными входами. Эти данные скорее свидетельствуют о том, что коротколатентные ТПСИ, вызываемые стимуляцией ножек, генерируются через проекции афферентов соединительных ножек к параллельным интернейронным системам, не относящимся к прямым проекциям от лентиккулярного ядра. Конвергенция обоих входов на интернейронной системе VL не имеет места. Наоборот, на интернейроны (т. е. не передаточные клетки) стимуляция ножек и *ansa lenticularis* может оказывать реципрокное действие, как показано на рис. 26, Ж, З. В этой клетке при стимуляции *ansa lenticularis* развивается ТПСИ, имеющий латентный период средней величины (4—6 мсек.); в то же время раздражение соединительных ножек вызывало ВПСИ примерно с той же латентностью. Такое реципрокное синаптическое действие наблюдалось в тех интернейронах, где латентности ПСП свидетельствовали о конвергенции входов на интернейронах,



полисинаптически связанных с обеими проекционными системами. ПСП с большей латентностью (более 10 мсек.) также наблюдались в нейронах VL при стимуляции *ansa lenticularis*, однако при раздражении ножек они встречались редко. В таких интернейронных системах, характеризующихся большой латентностью, обычно отмечалась конвергенция лентикулофугальной и неспецифической таламической вызванной активности (рис. 26, И—М). Характер ПСП, вызываемых в этих интернейронах лентикулярной стимуляцией, во всех отношениях совпадает с характером ответов на стимуляцию неспецифических—специфических межъядерных проекций. Это может быть следствием того, что стимуляция *ansa lenticularis* также вызывает ПСП различной латентности медиальных и интраламинарных нейронов (Desiraju, Purpura, неопубликованные данные).

Данные, приведенные на рис. 26, а также другие данные (Purpura, 1970) наводят на мысль, что нейроны VL организованы в функциональные группы относительно входов, которые в то же время ограничивают определенные синаптические территории внутри этих групп. Локализация мозжечковых входов на передаточных клетках и интернейронах, тесно связанных с ними, относительно ограничена. С другой стороны, проекции *ansa lenticularis* распределены на элементах, которые в свою очередь связаны практически со всеми элементами интернейронной сети VL. Неспецифические—специфические межъядерные пути и проекции *ansa lenticularis*, видимо, имеют связи с полисинаптически активируемыми нейронами VL, лежащими вне «синаптической зоны» и церебеллофугальных проекций. Таким образом, важные синаптические процессы, необходимые для программирования афферентных посылок из VA—VL в моторную и премоторную кору, являются следствием процессов взаимодействия, происходящих в интернейронных группах, связанных со входами от мозжечка, базальных ядер, а также с неспецифическими входами (Cohen et al., 1962; Frigyesi, Purpura, 1964). Внутри этих групп отбор сигнала от одного входа может дублироваться, облегчаться или тормозиться другим входом, или же последний может не оказывать влияния. Такая обработка на интернейронных системах VA—VL, где происходит конвергенция сигналов от таламуса, мозжечка и базальных ганглиев, с одной стороны, и моторной коры — с другой, несомненно способна формировать самые различные последовательности разрядов в кортикоспинальных нейронах. Однако необходимо учитывать то, что помимо рассмотренных выше нейронных систем важную роль в формировании входных сигналов к мотосенсорной и сенсомоторной коре играют также другие подкорковые системы.

\* \* \*

Приведенные примеры внутриклеточно зарегистрированных ПСП демонстрируют физиологическое значение структурной гетерогенности различных нейронных субсистем мозга млекопитающих и подчеркивают те различия свойств нейронов, которые являются важными детерминантами синаптической интеграции в различных типах нейронов. Рассмотрение указанных факторов позволяет сделать заключение о неадекватности современных представлений о «модельном нейроне» и ограничить сферу приложения гипотез, касающихся регионального распределения возбуждаемых и тормозных синапсов, устройства «простых» синаптических путей. Можно прийти к выводу, что а) нет такой одной оперативной модели, которая могла бы быть применена к подавляющему большинству нейронов мозга млекопитающих; б) нет универсальных правил, одинаково пригодных для анализа распределения функционально различных синапсов.



Вследствие вышесказанного было бы бесполезно выдвигать объяснения комплексных функций мозга, основываясь на скудных данных имеющихся сейчас внутриклеточных отведений, но и отрицать такую возможность в будущем абсурдно, если приложенные усилия окажутся адекватными поставленной задаче. Наиболее сложные поведенческие акты могут содержать нечто большее, нежели суммарный итог активности функционально различных синаптических структур, — во всяком случае, никогда не меньше последнего.

Нам представляется неуместным на данной стадии анализа функциональных синаптических систем мозга млекопитающих претендовать на бесспорность обобщений. Тем не менее некоторым из них можно придать большое значение.

1. Наиболее ранние синаптические связи незрелых нейронов образуются посредством аксодендритических контактов, которые по своей функции могут быть как возбуждающими, так и тормозящими. Это обобщение можно рассматривать как принцип синаптогенеза вследствие его применимости к ряду исследованных в настоящее время развивающихся систем.

2. Имеет место более раннее развитие тормозных синаптических путей в неокортикальных и гиппокампальных синаптических структурах.

3. Незрелые кортикальные нейроны отличаются от зрелых способностью к генерации и распространению пика в дендритах. Следствием этого обобщения является утрата тенденции дендритного электрогенеза пика зрелыми неокортикальными нейронами и разная степень его сохранения зрелыми гиппокампальными и таламическими клетками и нейронами ретикулярной формации ствола мозга.

Само собой разумеется, что полученные данные о дендритных пиках опровергают раннюю гипотезу об электрической невозбудимости кортикальных дендритов.

4. Временные и электрографические характеристики ВПСР и ТПСР зависят от метода, которым ПСП вызваны, а также от сложности интернейронального пути, ответственного за их генерацию. ПСП кортикальных нейронов состоят большей частью из аксодендритных ВПСР, а также аксосоматических и аксодендритных ТПСР в различных пропорциях и различной временной взаимосвязи.

5. ПСП большой продолжительности характерны для нейронов переднего мозга млекопитающих, независимо от морфологии и расположения нервных элементов в данной структуре.

6. Длительные ТПСР связаны со стойким повышением мембранной проводимости у тех нейронов, у которых она была исследована. Механизм, лежащий в основе продолжительной активации передатчиком тормозных синаптических рецепторов, остается неясным.

7. Наиболее распространенным типом ПСП нейронов мозга млекопитающих является комплекс ВПСР—ТПСР; ТПСР — компонент такого комплекса — может генерироваться посредством возвратных или параллельных синаптических путей.

8. Возникновение удлинённых комплексов ВПСР—ТПСР в таламических нейронах на раздражение неспецифических—специфических межъядерных синаптических путей образует главный механизм, лежащий в основе синхронизации нейрональной активности таламуса.

9. Десинхронизация нейрональной активности таламуса наступает в результате блокады синхронизирующих ТПСР и усиления возбуждающих синаптических влияний в таламических нейронах.

10. Данные внутриклеточных отведений подтверждают постсинаптическую гипотезу генеза ЭЭГ, суть которой состоит в том, что спонтанные и вызванные потенциалы, регистрируемые от поверхности или на раз-



личных глубинах мозга, представляют собой суммированные ПСП, генерируемые в различных соматодендритных участках нейронов сложных синаптических образований. Эта гипотеза представляется достаточно хорошо и всесторонне обоснованной.

Изложенное выше никоим образом не исчерпывает все возможные обобщения и выводы, которые могут быть выдвинуты, исходя из имеющихся данных, полученных при внутриклеточном исследовании нейронов синаптических структур мозга млекопитающих. Эта проблема несомненно будет продолжать владеть вниманием различных исследователей: и тех, кто в меньшей, и тех, кто в большей степени готов справиться с ее необычайной сложностью. Хочется надеяться, что представленный обзор вооружит вторых и бросит вызов первым.

Изложенные в настоящем обзоре различные виды внутриклеточных исследований получены в сотрудничестве с д-рами Г. Бругги (G. Broggi), Б. Когеном (B. Cohen), Т. Дезираю (T. Desiraju), М. Фельдманом (M. H. Feldman), А. Фертзигером (A. Fertziger), Т. Фрегези (T. Fregyesi), К. Леонардом (C. Leonard), К. Мэкава (K. MacKawa), А. Маллиани (A. Maliani), Ю. МакМуртри (J. G. McMurtry), Ф. Майсгрейвом (F. S. Musgrawe), С. Прелевичем (S. Prelevic), М. Сантини (M. Santini), Т. Скарффом (T. Scarff), Р. Шофером (R. S. Shofer).

Автор выражает свою особую благодарность д-рам К. Мэкава и А. Маллиани за разрешение использовать неопубликованные данные, полученные во время совместных исследований.

Цитируемые в обзоре новые данные получены при поддержке Национального института неврологических заболеваний и паралича.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Abeles M., Goldstein M. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 172.  
 Albe-Fessard D., Buser P. — *J. Physiol.*, London, 1953, 45, 14.  
 Albe-Fessard D., Buser P. — *J. Physiol.*, Paris, 1955, 47, 67.  
 Amassian V., Weiner H. — In: *The Thalamus*, eds. D. P. Purpura and M. D. Yahr, Columbia Univ. Press, New York, 1966, 255.  
 Andersen P., Andersson S. *Physiological Basis of the Alpha Rhythm*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1968.  
 Andersen P., Brooks C., Eccles J., Sears T. — *J. Physiol.*, London, 1964, 174, 348.  
 Andersen P., Eccles J. — *Nature*, 1962, 196, 645.  
 Andersen P., Eccles J., Loynning Y. — *J. Neurophysiol.*, 1964a, 27, 592.  
 Andersen P., Eccles J., Loynning Y. — *J. Neurophysiol.*, 1964b, 27, 608.  
 Andersen P., Eccles J., Sears T. — *J. Physiol.*, London, 1964c, 174, 370.  
 Anokhin P. — In: *The Developing Brain*. Prog. in Brain Research, eds. W. A. Himwich and H. E. Himwich, 1964, 5, 55.  
 Armstrong-James M. — *J. Physiol.*, London, 1970, 208, 10P.  
 Asanuma H., Stoney S., Abzug C. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 670.  
 Bergström R. — *Develop. Psychobiol.*, 1969, 2, 139.  
 Branch C., Martin A. — *J. Neurophysiol.*, 1958, 21, 380.  
 Brazier M. *The Electrical Activity of the Nervous System*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1968.  
 Brazier M. A. B. (ed.). — *The Interneuron*, U. C. L. A. Forum in Medical Sciences, Los Angeles, 1969.  
 Brookhart J., Zanchetti A. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 427.  
 Burke R. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 1114.  
 Burke W., Sefton A. — *J. Physiol.*, London, 1966, 187, 213.  
 Castellucci V., Goldring S. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1970, 28, 109.  
 Cohen B., Housepian E., Purpura D. — *Exptl. Neurol.*, 1962, 6, 492.  
 Colonnier M. — In: *Brain and Conscious Experience*, ed. J. C. Eccles, Springer, New York, 1966, 1.



- Colonnier M., Guillery R. — *Z. Zellforsch.*, 1964, 62, 333.
- Creutzfeldt O., Fuster J., Herz A., Straschill M. — In: *Brain and Conscious Experience*, ed. J. C. Eccles, Berlin, Springer, 1966, 138.
- Creutzfeldt O., Lux H. — *Naturwissenschaften*, 1964, 51, 89.
- Creutzfeldt O., Maekawa K., Hosli L. — *Prog. in Brain Research*, 1969a, 31, 265.
- Creutzfeldt O., Rosina A., Ito M., Probst W. — *J. Neurophysiol.*, 1969b, 32, 127.
- Creutzfeldt O., Watanabe S., Lux H. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1966a, 20, 1.
- Creutzfeldt O., Watanabe S., Lux H. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1966b, 20, 19.
- Desiraju T., Purpura D. — *Brain Research*, 1969, 15, 544.
- Desiraju T., Purpura D. — *Brain Research*, 1970, 21, 169.
- Dichter M., Spencer W. — *J. Neurophysiol.*, 1969, 32, 663.
- Eccles J. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 449.
- Eccles J. *The Physiology of Nerve Cells*. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1957, 270.
- Eccles J. *The Physiology of Synapses*. Berlin, Springer, 1964.
- Eccles J. *The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System*. Charles Thomas, Springfield, 1969.
- Eccles J., Fatt P., Koketsu K. — *J. Physiol.*, London, 1954, 126, 524.
- Eccles J., Llinas R., Sasaki K. — *J. Physiol.*, London, 1966, 182, 268.
- Eccles R., Shealy C., Willis W. — *J. Physiol.*, London, 1963, 165, 392.
- Fadiga E., Brookhart J. — *J. Neurophysiol.*, 1962, 25, 790.
- Feldman M., Purpura D. — *Brain Research*, 1970, 24, 329.
- Frigyesi T., Purpura D. — *Exptl. Neurol.*, 1964, 10, 305.
- Globus A., Scheibel A. — *Exptl. Neurol.*, 1967, 18, 116.
- Granit R., Phillips C. — *J. Physiol.*, London, 1956, 133, 520.
- Grossman R., Hampton T. — *Brain Research*, 1968, 11, 316.
- Grundfest H. — In: *Handbook of Physiology*, eds. J. Field and H. W. Magoun, Washington, sect. 1, vol. 1, 1959, 147.
- Grundfest H. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1961, 94, 405.
- Grundfest H. — In: *Advances in Comparative Physiology and Biochemistry*, ed. O. Lowenstein, Academic Press, New York, vol. II, 1966, 1.
- Guillery R. — *J. Comp. Neurol.*, 1967, 130, 197.
- Hubel D., Wiesel T. — *J. Physiol.*, London, 1962, 160, 106.
- Hubel D., Wiesel T. — *J. Physiol.*, London, 1963a, 165, 559.
- Hubel D., Wiesel T. — *J. Neurophysiol.*, 1963b, 26, 994.
- Hubel D., Wiesel T. — *J. Physiol.*, London, 1968, 195, 215.
- Humphrey D. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1968, 25, 421.
- Huttenlocher P. — *Exptl. Neurol.*, 1967, 17, 247.
- Hyvärinen J. — *Acta physiol. Scand.*, 1966, 68, Suppl. 278, 1.
- Ito M., Udo M., Mano N. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 210.
- Jasper H. — In: *Brain Mechanisms and Consciousness* (J. F. Delafresnaye, ed.), Blackwell, Oxford, England, 1954, 374.
- Jones E., Powell T. — *Proc. Roy. Soc., B.*, 1969a, 172, 153.
- Jones E., Powell T. — *Proc. Roy. Soc., B.*, 1969b, 172, 173.
- Kalil R., Chase R. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 459.
- Kameda K., Nagel R., Brooks V. — *J. Neurophysiol.*, 1969, 32, 540.
- Kandel E., Spencer W. — *J. Neurophysiol.*, 1961a, 24, 243.
- Kandel E., Spencer W. — *Exptl. Neurol.*, 1961b, 4, 162.
- Kandel E., Taub L. — *J. Physiol.*, 1966, 183, 287.
- Katz B. *Nerve, muscle and synapse*. McGraw-Hill, New York, 1966, 193.
- Kernell D. — *Prog. Brain Res.*, 1964, 12, 42.
- Kubota K., Brookhart J. — *Amer. J. Physiol.*, 1963, 204, 660.
- Kubota K., Sakata H., Takahashi H., Uno M. — *Proc. Jap. Acad. Sci.*, 1965, 41, 195.
- Kuffler S., Nicholls J. — *Ergebn. Physiol.*, 1966, 57, 1.
- Landau W., Bishop G., Clare M. — *J. Neurophysiol.*, 1964, 27, 788.
- Li C.-L. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1963, 61, 165.
- Li C.-L., Chou S. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1962, 60, 1.
- Llinas R. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development*. AMA Press, Chicago, 1969.
- Lux H. — In: *The Thalamus*, eds. D. P. Purpura and M. D. Yahr, Columbia Univ. Press, New York, 1966, 231.
- Maekawa K., Purpura D. — *J. Neurophysiol.*, 1967a, 30, 360.
- Maekawa K., Purpura D. — *Brain Research*, 1967b, 4, 308.
- Maekawa K., Rosina A. — *Prog. in Brain Research*, 1969, 31, 259.
- Malliani A., Purpura D. — *Brain Research*, 1967, 6, 341.



- Marco L., Brown T., Rouse M. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 482.  
Mehler W. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1969, 167, 424.  
Moruzzi G., Magoun H. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455.  
Mountcastle V. — *J. Neurophysiol.*, 1957, 20, 408.  
Mountcastle V. — In: *Sensory Communication*, ed. W. A. Rosenblith, M. I. T. Press, Cambridge, Mass., 1961, 403.  
Mountcastle V., Darien-Smith I. — In: *Medical Physiology* (12th edition), ed. V. B. Mountcastle, Mosby, St. Louis, 1968, 1372.  
Mountcastle V., Poggio G., Werner G. — *J. Neurophysiol.*, 1963, 26, 807.  
Mountcastle V., Talbot W., Sakata H., Hyvärinen J. — *J. Neurophysiol.*, 1969, 32, 452.  
Naka K. — *J. Gen. Physiol.*, 1964, 47, 1003.  
Nelson P., Bürke R. — *Exptl. Neurol.*, 1967, 17, 16.  
Nelson P., Frank K. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 1097.  
Nishi S., Koketsu K. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 717.  
Noback C., Purpura D. — *J. comp. Neurol.*, 1960, 117, 291.  
Ochs A. — *Amer. J. Physiol.*, 1967, 213, 16.  
O'Leary J., Dunsker S., Smith J., Inukai J., O'Leary M. — *Arch. Neurol.*, 1970, 22, 193.  
✓ Oshima T. — In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, eds. H. H. Jasper, A. A. Ward and A. Pope, Little, Brown, Boston, 1969, 253.  
Pappas G., Cohen E., Purpura D. — In: *The Thalamus*, eds. D. P. Purpura and M. D. Yahr, Columbia Univ. Press, New York, 1966, 47.  
Phillips C. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1956, 41, 58.  
Phillips C. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1959, 44, 1.  
Phillips C. — In: *The Nature of Sleep*, eds. G. E. Wolstenholme and M. O'Conner, CIBA Symp., London, J. and A. Churchill, 1961, 4.  
Poggio G., Mountcastle V. — *J. Neurophysiol.*, 1963, 26, 775.  
Pollen D., Lux H. — *J. Neurophysiol.*, 1966, 29, 369.  
Prince D., Wilder B. — *Arch. Neurol.*, 1967, 16, 194.  
Purpura D. — *Epilepsia*, Series III, 1953, 2, 115.  
Purpura D. — In: *International Reviews of Neurobiology*, eds. C. C. Pfeiffer and J. R. Smuthies, Academic Press, New York, 1959, 47.  
Purpura D. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1961, 94, 604.  
Purpura D. — In: *The Neurosciences: A study Program*, eds. G. C. Quarton, T. Melnechuck and F. O. Schmitt, Rockefeller Univ. Press, New York, 1967, 372.  
Purpura D. — In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, eds. H. H. Jasper, A. A. Ward and A. Pope, Little, Brown, Boston, 1969a, 481.  
Purpura D. — In: *The Interneuron*, ed. M. A. B. Brazier, UCLA Forum in Medical Sciences, 1969b, 467.  
✓ Purpura D. — In: *The Neurosciences*, Rockefeller Univ. Press, New York, 1970, 458.  
Purpura D., Cohen B. — *J. Neurophysiol.*, 1962, 25, 621.  
Purpura D., Frigyesi T., McMurtry J., Scarff T. — In: *The Thalamus*, eds. D. P. Purpura and M. D. Yahr, Columbia Univ. Press, New York, 1966, 153.  
Purpura D., Grundfest H. — *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 573.  
Purpura D., Housepian E. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1961, 13, 365.  
Purpura D., Malliani A. — *Brain Research*, 1967, 6, 325.  
Purpura D., McMurtry J. — *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 166.  
Purpura D., McMurtry J., Leonard C., Malliani A. — *J. Neurophysiol.*, 1966a, 29, 954.  
Purpura D., McMurtry J., Maekawa K. — *Brain Research*, 1966b, 1, 63.  
Purpura D., Pappas G. — *Exptl. Neurol.*, 1968, 22, 379.  
Purpura D., Prelevic S., Santini M. — *Brain Research*, 1968a, 7, 310.  
Purpura D., Prelevic S., Santini M. — *Exptl. Neurol.*, 1968b, 22, 408.  
Purpura D., Scarff T., McMurtry J. — *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 187.  
Purpura D., Shofer R. — *J. Neurophysiol.*, 1963, 26, 494.  
Purpura D., Shofer R. — *J. Neurophysiol.*, 1964, 27, 117.  
Purpura D., Shofer R. — In: *Brain Mechanisms in Maturation of Sleep—Wakefulness Activity*, eds. C. C. Clemente and D. P. Purpura, 1971.  
Purpura D., Shofer R., Housepian E., Noback C. — In: *Growth and Maturation of the Brain*, *Progress in Brain Research*, eds. D. P. Purpura and J. P. Schade, Elsevier, Amsterdam, 1964a, 187.  
Purpura D., Shofer R., Musgrave F. — *J. Neurophysiol.*, 1964b, 27, 133.  
Purpura D., Shofer R., Scarff T. — *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 925.  
Rall W. — *Biophys. J.*, 1962, 2, 2, part 2, 145.  
Rall W. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 1138.

Birba R. 11  
 H. — Prana Res  
 H. — Herman  
 H. — J. Neurophysi  
 M. Scheibel  
 and M. D. Yahr. Colum  
 Scheibel M., Scheibe  
 bel M., Scheibe  
 C. Quanten. T. Melne  
 New York, 1967.  
 bel M., Scheibe  
 Univ. Calif. Press, Los  
 J. Villablan  
 J. Waszak M.  
 J. Pappas  
 L. Sax D., St  
 R. Sax D., St  
 and Development, ed. R  
 T. Wuerker R  
 G. — J. Neurophys  
 W. Kandel  
 W. Thomps  
 29, 253.  
 C. — In: The Inte  
 cal Science, Los Ange  
 C., Jasper  
 C., Jasper H  
 M., Iosif G.  
 C. — J. Neurophy  
 E., Goldring  
 iol., 1964, 17, 661.  
 J. — Sym  
 J. — Acta  
 J., Ham  
 2, 283.  
 K., Kubot  
 W. — J. Neurophysi  
 W., Stoney  
 N., Kosak  
 K., Pappas  
 V. — J. Neurophys  
 V., Burgess P  
 V., Yoshida  
 D., Hoffer  
 Evolution and Developme  
 M., Purpura D. N  
 Activities, Raven Press,  
 T., Reeves A.



- Rall W., Burke R., Smith T., Nelson P., Frank K. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 1169.
- Ralston H. — *Brain Research*, 1969, 14, 99.
- Ralston H., Herman M. — *Brain Research*, 1969, 14, 77.
- Ryall R. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 257.
- Scheibel M., Scheibel A. — In: *The Thalamus*, eds. D. P. Purpura and M. D. Yahr, Columbia Univ. Press, New York, 1966a, 13.
- Scheibel M., Scheibel A. — *Arch. Ital. Biol.*, 1966b, 104, 328.
- Scheibel M., Scheibel A. — In: *The Neurosciences: A Study Program*, eds. G. C. Quarton, T. Melnechuk and F. O. Schmitt, Rockefeller Univ. Press, New York, 1967, 577.
- Scheibel M., Scheibel A. — In: *The Interneuron*, ed. M. A. B. Brazier, Univ. Calif. Press, Los Angeles, 1969, 159.
- Schlag J., Villablanca J. — *Brain Research*, 1968, 8, 225.
- Schlag J., Waszak M. — *Brain Research*, 1970, 21, 286.
- Schwartz I., Pappas G., Purpura D. — *Exptl. Neurol.*, 1968, 22, 394.
- Shofer R., Sax D., Strom N. — In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development*, ed. R. Llinas, AMA Press, Chicago, 1969, 703.
- Smith T., Wuerker R., Frank K. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 1072.
- Somjen G. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 562.
- Spencer W., Kandel E. — *J. Neurophysiol.*, 1961, 24, 272.
- Spencer W., Thompson R., Nielsen D. — *J. Neurophysiol.*, 1966, 29, 253.
- ✓ Stefanis C. — In: *The Interneuron* (M. A. B. Brazier, ed.), U. C. L. A. Forum in Medical Science, Los Angeles, 1969, 497.
- Stefanis C., Jasper H. — *J. Neurophysiol.*, 1964a, 27, 828.
- Stefanis C., Jasper H. — *J. Neurophysiol.*, 1964b, 27, 855.
- Steriade M., Iosif G., Apostol V. — *J. Neurophysiol.*, 1969, 32, 251.
- Stevens C. — *J. Neurophysiol.*, 1969, 32, 184.
- ✓ Sugaya E., Goldring S., O'Leary J. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 17, 661.
- Szentágothai J. — *Symp. Biol. Hung.*, 1965, 5, 251.
- Szentágothai J. — *Acta morph. Acad. Sci. Hung.*, 1967, 15 (2), 113.
- Szentágothai J., Hamori J., Tombol T. — *Exptl. Brain Res.*, 1966, 2, 283.
- Takahashi K., Kubota K., Uno M. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 22.
- Thach W. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 527.
- Thompson W., Stoney S., Asanuma H. — *Brain Research*, 1970, 22, 15.
- Tsukahara N., Kosaka K. — *Experientia*, 1966, 22, 193.
- Voeller K., Pappas G., Purpura D. — *Exptl. Neurol.*, 1963, 7, 107.
- Wilson V. — *J. Neurophysiol.*, 1962, 25, 263.
- Wilson V., Burgess P. — *J. Neurophysiol.*, 1962, 25, 392.
- Wilson V., Yoshida M. — *Brain Research*, 1968, 11, 691.
- Woodward D., Hoffer B., Lapham L. — In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development*, ed. R. Llinas, AMA Press, Chicago, 1969, 725.
- Yahr M., Purpura D. *Neurophysiological Basis of Normal and Abnormal Motor Activities*. Raven Press, New York, 1967.
- Yokota T., Reeves A., MacLean P. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 96.



## ФАРМАКОЛОГИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ У МОЛЛЮСКОВ

Х. М. Гершенфельд

Лаборатория нейрофизиологии клетки,  
Центр нейрофизиологических исследований, Париж

### АЦЕТИЛХОЛИНОВАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА В ЦЕНТРАЛЬНЫХ СИНАПСАХ МОЛЛЮСКОВ

Химическая передача в синапсах, столь спорная еще двадцать лет назад, признана теперь главным механизмом связи между нейронами (Eccles, 1964; Katz, 1966; McLennan, 1970). Однако, хотя сама концепция химической передачи общепринята, связь определенного специфического вещества с передачей в каждом данном синапсе еще далеко не выяснена. Это справедливо и для позвоночных и для беспозвоночных животных. В некоторых случаях данные в пользу такой связи очень убедительны, как например роль ацетилхолина в нервно-мышечных соединениях у позвоночных (Kraavitz, 1967; Katz, 1969) или гамма-аминомасляной кислоты в тормозных нервно-мышечных соединениях у ракообразных (Kraavitz, 1967). Во многих других случаях, особенно в нервных центрах, морфологические и электрофизиологические данные могут лишь указывать, что химический контакт между нейронами существует, однако вещество, осуществляющее передачу через него, остается неизвестным или — в некоторых случаях — предполагаемым.

К счастью, сейчас мы уже далеки от тех времен, когда фармакологическое влияние данного вещества могло считаться хорошим показателем его возможной роли как передатчика. Наши критерии доказанности того, что вещество действует как передатчик, отвечают намного более высоким требованиям. Обсуждение таких критериев приведено в недавно вышедших в свет обзорах (Gerschenfeld, 1965; Werman, 1966).

Идентификация синаптических передатчиков в нервной системе позвоночных сделала большие успехи благодаря методам субклеточного фракционирования и флюоресцентной гистохимии. Но, хотя очень многое стало известно и о метаболизме передатчиков, и об их субклеточном распределении, и даже об анатомических путях, за передачу в которых ответственны определенные передатчики, окончательного доказательства, относящего данный передатчик к соответствующему синапсу, все еще нет. Это объясняется в основном техническими трудностями, так как только в очень немногих случаях удалось получить данные, позволяющие связать вещество с определенным синаптическим входом (Curtis, Crawford, 1969).

Эти трудности, являющиеся столь существенной помехой при экспериментальном изучении центральных синапсов позвоночных, отсутствуют в исследованиях центральной нервной системы многих беспозвоночных.

В данном разделе будет проведен обзор доказательств роли ацетилхолина как вероятного синаптического передатчика в центральной нервной системе моллюсков. Их нервная система весьма удобна для биохимического, нейрофизиологического и нейрофармакологического анализа механизма химической передачи. Объемистые тела клеток, свободные от си-

...объясно рас...  
...: Rosenbluth, 1963...  
...ответные с...  
...и стабиль...  
...в клетках. Синапсы н...  
(Amos) et al., 1961...  
...существенная част...  
...регистрирована. Даже...  
...ничения, накладываем...



Рис. 1. Вертикальный разрез нервной системы моллюска (Archaeopelta) с аксонами в периферических нервных ганглиях.

Ноофоретическая а...  
...веществ к соматическим...  
...помощью визуального...  
...нейронов, как орга...  
...внутриклеточный микро...  
...in situ или изолированно...  
...т также облегчает контро...  
...приложение к ним разл...  
...антагонистов и т. д.) без н...  
...ных барьеров.

Несмотря на указани...  
...данных систем связ...  
...нейронов посылают аксо...  
...ская идентификация точн...  
...того, до сих пор не изве...  
...минства нейронов. Для ус...  
...функциональных свойств...  
...фикация нейронов (рис. 2)...  
...W. J. Dowd, 1968). Но этот пу...



напсов, обычно расположены на периферии ганглиев (рис. 1) (Nisbet, 1961; Rosenblith, 1963; Amoroso et al., 1964; Coggeshall, 1967). Внутриклеточное отведение с помощью многосекционных микропипеток легко осуществимо и стабильно даже после длительного пребывания электродов в клетках. Синапсы находятся в нейропиле, в глубине ганглиев (рис. 1) (Amoroso et al., 1964; Gerschenfeld, 1965; Coggeshall, 1967). Несмотря на это, существенная часть синаптического входа в нейроны может быть зарегистрирована, даже если электрод введен в перикарион клетки (ограничения, накладываемые этим типом отведения, будут указаны ниже).



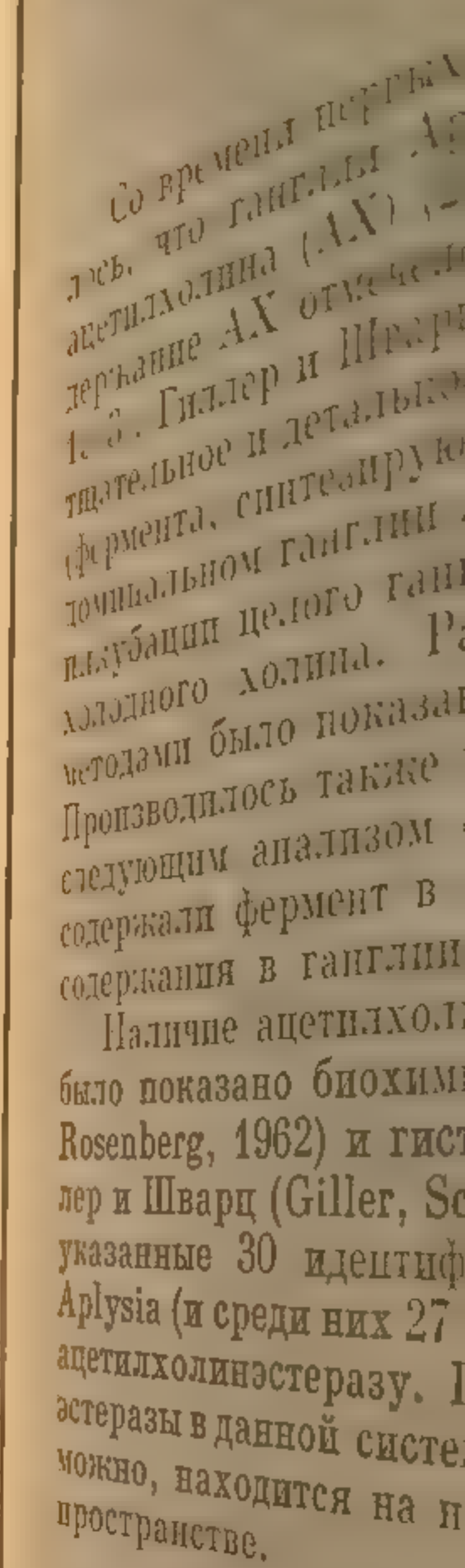
Рис. 1. Вертикальный разрез правого париетального ганглия улитки (*Archachantina marginata*). Объемистые тела гигантских нейронов (ГН) расположены на периферии, посылая свои аксоны в плотную сеть нейрониля (НП). Отметим глио-соединительную капсулу (СК) и многочисленные тонкие аксоны, составляющие правый паллиальный нерв (ППН). (Nisbet, 1961).

Ионофоретическая аппликация (Nastuk, 1953; Del Castillo, Katz, 1955) веществ к соме и — иногда — к аксону может быть осуществлена с помощью визуального контроля под микроскопом. Возможна стимуляция нейронов, как ортодромная и антидромная, так и прямая — через внутриклеточный микроэлектрод. Эти первые системы можно изучать *in situ* или изолированными от животного, *in vitro*. Последнее обстоятельство облегчает контроль ионного состава окружающей нейроны среды и приложение к ним различных веществ (блокирующих агентов, агонистов, антагонистов и т. д.) без помех, связанных с влиянием важных диффузионных барьеров.

Несмотря на указанные обстоятельства, экспериментальное исследование данных систем связано с некоторыми трудностями. Поскольку тела нейронов посылают аксоны в очень сложный нейропил, морфологическая идентификация точных межнейронных связей очень сложна. Более того, до сих пор не известна физиологическая роль огромного большинства нейронов. Для установления межнейронных связей и уточнения функциональных свойств отдельных клеток делаются попытки идентификации нейронов (рис. 2) (Coggeshall et al., 1966; Frasier et al., 1967; Willows, 1968). Но этот путь, хотя и многообещающий, долг и сложен.



Биоимическое



Фармакологические

Серия исследований  
1961, 1962; Gerschenfeld  
ных ответов соседних  
растворами с низкими  
ляризовались и тормоз  
возбуждались (рис. 3).  
Таким образом, были  
нейроны. Дальнейший  
роны обладают синапти  
постсинаптических поте  
ческих потенциалов (Т  
на антидромную стиму  
исследования на *Aplysia*  
(1961) показали, однако,  
зилось в ранних исслед  
ией АХ к целому ганг  
пользовании монофореза  
1961, 1962) (рис. 3). Эт  
не опосредованным акт  
ров. Как и следовало

Большая часть рассматриваемых данных получена на брюхоногих моллюсках, особенно на морских слизняках и наземных улитках. Препараты центральных ганглиев моллюсков впервые были получены Арвани-



таки и Кардо (Arvanitaki, Cardot, 1941), а также Арванитаки и Халазонитис (Arvanitaki, Chalazonitis, 1949, 1955). Тауц (Tauc, 1955a, 1955b, 1958) описал их синаптические потенциалы и постулировал — по меньшей мере для части — их химическую природу.

#### Биохимические данные о холинергической системе в ЦНС моллюсков

Со времени первых аналитических исследований (Bacq, 1935) выяснилось, что ганглии *Aplysia* содержат сравнительно большое количество ацетилхолина (АХ) (2—3 мкг/г сырого веса). Сравнительно высокое содержание АХ отмечено также в ганглиях *Helix aspersa* (Kerkut, Cottrell, 1963). Гиллер и Шварц (Giller, Schwartz, 1968, 1971a) недавно произвели тщательное и детальное изучение распределения холинацетилтрансферазы (фермента, синтезирующего ацетилхолин из холина и ацетила CoA) в абдоминальном ганглии *Aplysia*. Фермент четко обнаруживался с помощью инкубации целого ганглия в присутствии меченого по  $C^{14}$  ацетил CoA и холодного холина. Различными химическими и хроматографическими методами было показано, что продуктом реакции является ацетилхолин. Производилось также выделение 30 идентифицированных нейронов с последующим анализом содержания в них фермента. Только три из них содержали фермент в количестве, составляющем одну треть его общего содержания в ганглии (см. ниже).

Наличие ацетилхолинэстеразы — фермента, инактивирующего АХ, — было показано биохимически на гомогенате ганглиев *Aplysia* (Dettbarn, Rosenberg, 1962) и гистохимически на *Helix* (Newman et al., 1968). Гиллер и Шварц (Giller, Schwartz, 1971b) также недавно показали, что вышеуказанные 30 идентифицированных нейронов абдоминальных ганглиев *Aplysia* (и среди них 27 не содержащих холинацетилтрансферазы) содержат ацетилхолинэстеразу. Вопрос о субклеточной локализации этой холинэстеразы в данной системе еще не решен, но некоторое ее количество, возможно, находится на наружной поверхности мембран и во внеклеточном пространстве.

#### Фармакологические исследования: противоположные влияния АХ

Серия исследований Тауца и Гершенфельда (Tauc, Gerschenfeld, 1960, 1961, 1962; Gerschenfeld, Tauc, 1961) началась с наблюдения двух различных ответов соседних нейронов *Helix*, вызванных перфузией ганглиев растворами с низкими концентрациями АХ: некоторые клетки гиперполяризовались и тормозились, в то время как другие деполяризовались и возбуждались (рис. 3). Такие же виды ответов наблюдались на *Aplysia*. Таким образом, были обнаружены два типа нейронов: Н-нейроны и D-нейроны. Дальнейший анализ некоторых из них показал, что Н-нейроны обладают синаптическим входом, состоящим как из возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП), так и тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП). D-нейроны, деполяризуемые АХ, в ответ на антидромную стимуляцию генерировали лишь ВПСП. Дальнейшие исследования на *Aplysia* и *Helix* (Gerschenfeld, 1963; Gerschenfeld, Tauc, 1964) показали, однако, что D-нейроны значительно сложнее, чем это казалось в ранних исследованиях (см. ниже). Эффекты, полученные перфузией АХ к целому ганглию, оказалось возможным наблюдать и при использовании ионофореза АХ прямо к соме нейрона (Tauc, Gerschenfeld, 1961, 1962) (рис. 3). Этим было показано, что эффект АХ является прямым, а не опосредованным активацией тормозных или возбуждающих интернейронов. Как и следовало ожидать для молекулы передатчика, АХ увели-



чивал проводимость мембраны Н- и D-нейронов. АХ-рецепторы Н- и D-нейронов имеют смешанные мускариновые и никотиновые свойства. Оба типа рецепторов могли быть блокированы d-тубокурарином (d-ТК) и атропином, но гексаметоний (хорошо известный ганглиоблокирующий агент) блокировал только рецепторы D-нейронов (рис. 3).

Если предположить, что АХ участвует в синаптической передаче, следует ожидать, что рецепторы для естественных передатчиков тормо-

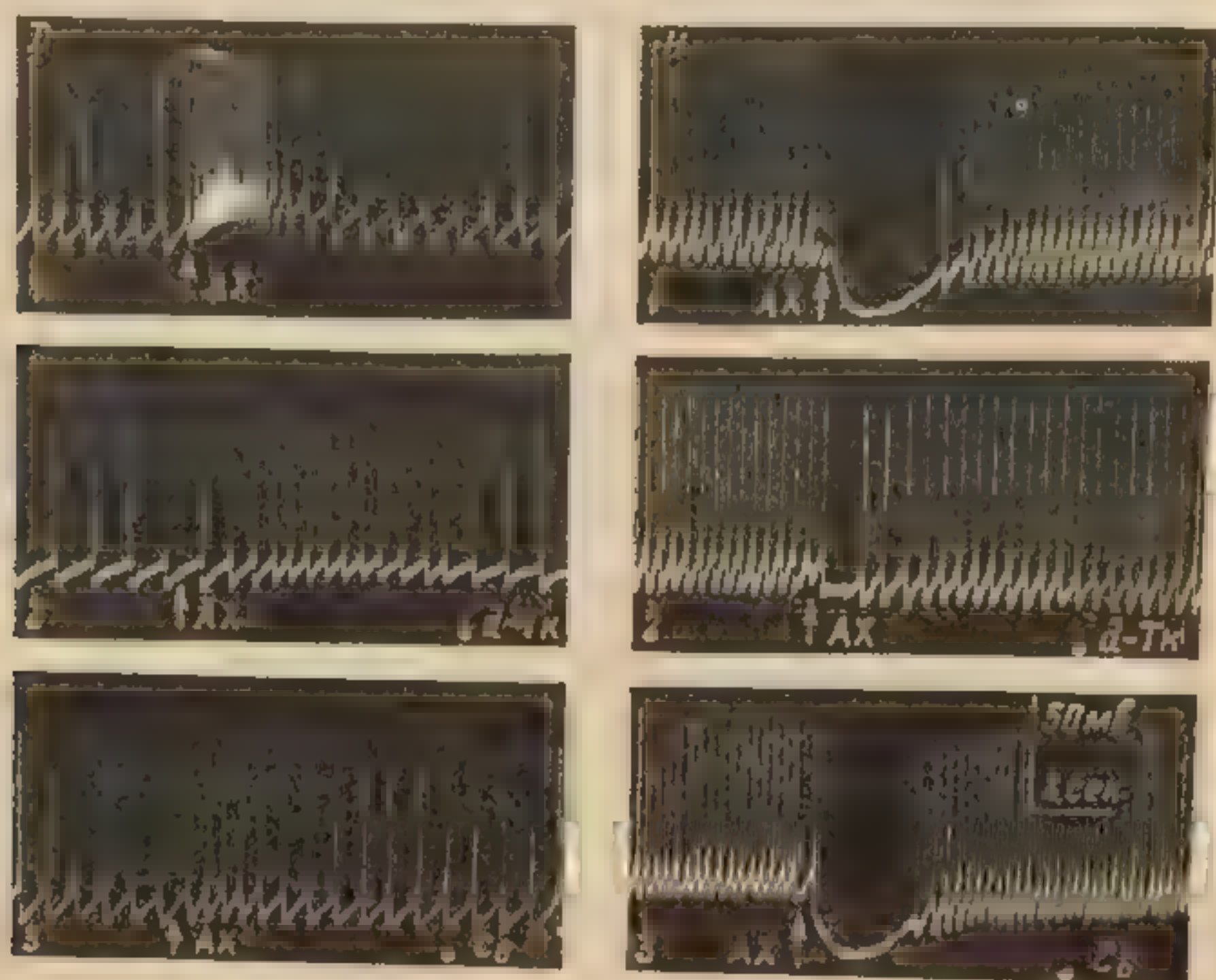


Рис. 3. АХ-ответы D- и H-нейронов *Aplysia*. (Таус, Gerschenfeld, 1961).

Левый столбец: 1 — D-клетка деполаризовалась и возбуждалась микро-аппликацией АХ; 2 — d-ТК блокирует АХ-ответ; 3 — хлорид гексаметония ( $\text{C}_6$ ) также блокирует АХ-ответ. Правый столбец: 1 — H-нейрон гиперполяризован и заторможен ионофоретической аппликацией АХ; 2 — d-ТК блокирует этот ответ; 3 — гексаметоний не влияет на АХ-ответ.

жения в Н-нейронах и возбуждения в D-нейронах будут обладать фармакологическими свойствами, аналогичными тем, которые имеют внесинаптические АХ-рецепторы. Это предположение было подтверждено фармакологическим исследованием синаптических потенциалов. ТПСН Н-нейронов блокировались d-ТК (рис. 4) и атропином, но не блокировались гексаметонием. d-ТК, атропин и гексаметоний блокировали ВПСН D-нейронов. Ни один из этих блокирующих агентов не изменял ВПСН Н-нейронов, которые, очевидно, не являются холинергическими потенциалами и вызываются неизвестным еще передатчиком.

Такие антиацетилхолинэстеразные вещества, как эзерин или простигмин, усиливали эффекты, вызываемые перфузией или ионофорезом АХ. Но те же вещества, вместо ожидаемого удлинения постсинаптических потенциалов, блокировали и ВПСН D-нейронов, и ТПСН Н-нейронов. Сколько-нибудь удовлетворительного объяснения этому факту не существует. Хорошо известно, что антиацетилхолинэстеразные вещества могут иметь курареподобные свойства, но еще неясно, объясняется ли их различное поведение на синаптическом уровне различиями в АХ-рецепторах или же различиями в действующих количествах АХ.

Исходя из этих данных, Таус и Гершенфельд (Таус, Gerschenfeld, 1961, 1962) заключили, что АХ, по-видимому, является передатчиком синаптического возбуждения в D-нейронах и синаптического тормо-

ния в Н-нейронах. АХ известно с тех пор, как передатчик, Dale, 1935; Katz, 1949. Dale, 1935; Katz, 1949. Первая на сердце познана, что противоположно, что центрально Тауцем и Гершенфельдом, что один и тот же, может быть, что противоположные эффекты. В пользу синаптического интерпретации Шварцман (1962) в висцеральном ганглии *californica*. В сообщении на Лейденском конгрессе он показал, что стимуляция А могла привести к появлению ТПСН в д-

Рис. 4. Блокирующее действие d-ТК на ВПСН D-нейрона. (Таус, Gerschenfeld, 1961).

1 — нормальные ВПСН и ТПСН в ответ на действие d-ТК; 5 — в ответ на действие d-ТК в ответ на нормальный ответ после

роне В и одиночно ионофоретически, рон С.

Заслугой Фразье (Kandel et al.) в электрофизиологических исследованиях поставили карту крупную на обеих сторонах (рис. 2). Затем серия обозначаемый как синаптические контакты сальной стороне ганглиона L-10 образует обозначаемыми как лавина ганглия (и электрод приводит к поляризации в нейронах ВПСН, в то



ния в Н-нейронах. О существовании подобных различий в действии АХ известно с тех пор, как было показано, что АХ является одновременно как передатчиком возбуждения в нервно-мышечных соединениях (Dale, 1935; Katz, 1969), так и передатчиком торможения с блуждающего нерва на сердце позвоночных (Loewi, 1921). Но данный случай интересен тем, что противоположные эффекты обнаружены в соседних нейронах одной центральной нервной системы. Более того, как постулировано Тауцем и Гершенфельдом (Tauc, Gerschenfeld, 1961), существует возможность, что один и тот же интернейрон, освобождая АХ различными окончаниями, может производить противоположные эффекты: возбуждать D-нейроны и тормозить Н-нейроны (рис. 5).

В пользу существования такого интернейрона говорят эксперименты Штрумвассера (Strumwasser, 1962) на парието-висцеральном ганглии *Aplysia californica*. В сообщении, сделанном на Лейденском физиологическом конгрессе в 1962 г., он показал, что стимуляция нейрона А могла привести к синхронному появлению одиночного ТПСН в другом ней-

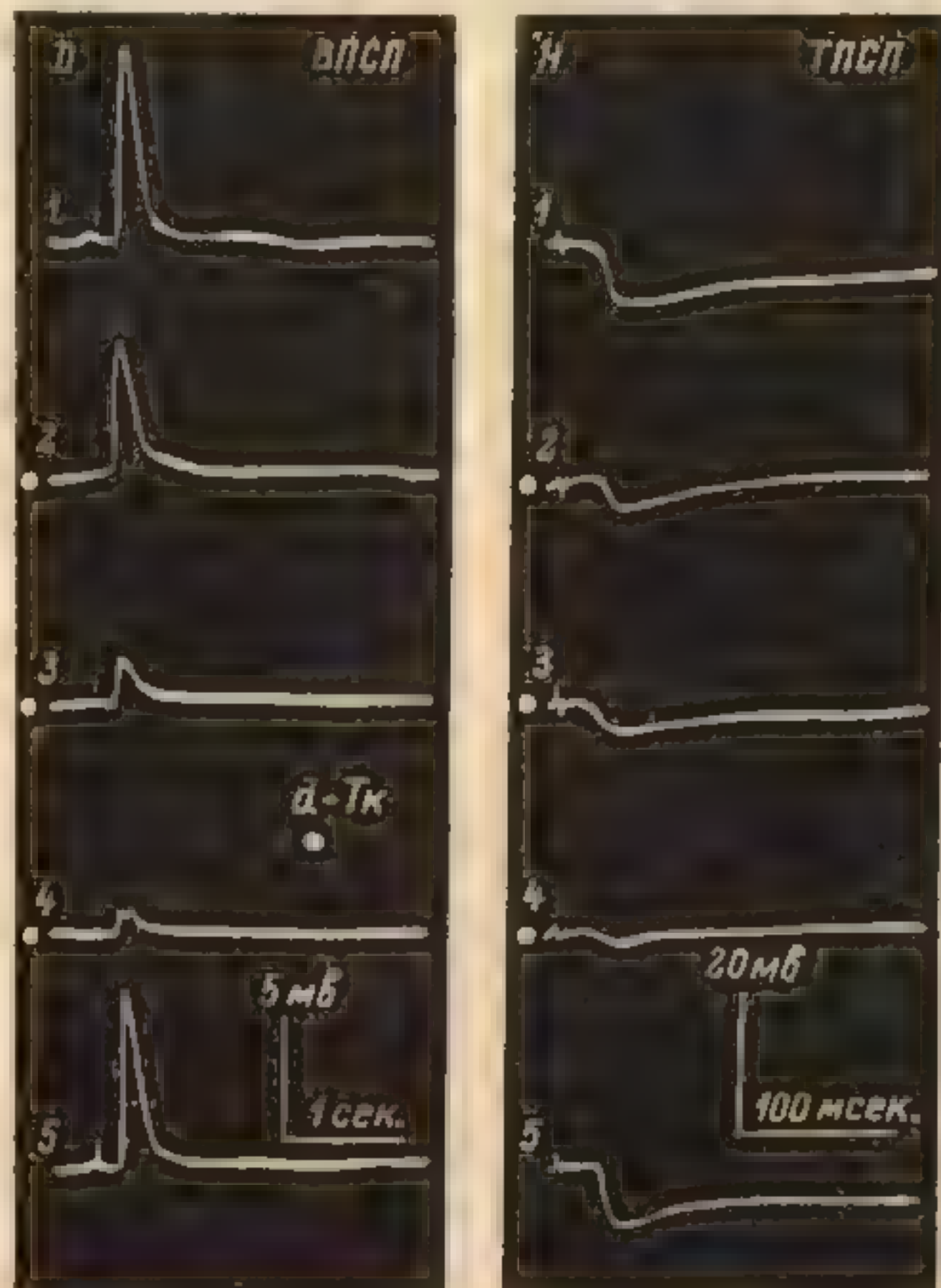


Рис. 4. Блокирующее воздействие d-ТК на ВПСН D-нейрона и ТПСН Н-нейрона. (Tauc, Gerschenfeld, 1961).

1 — нормальные ВПСН и ТПСН; 2, 3, 4 — воздействие d-ТК; 5 — восстановление нормального ответа после промывки.

роне В и одиночного ВПСН в третьем нейроне С. АХ, будучи применен ионофоретически, гиперполяризовал нейрон В и деполяризовал нейрон С.

Заслугой Фразье с соавторами (Frazier et al., 1967), Кэндела с соавторами (Kandel et al., 1967a) является получение точной анатомической и электрофизиологической идентификации такого интернейрона и многих соответствующих постсинаптических нейронов. Сначала эти авторы составили карту крупных нейронов, идентифицируемых от препарата к препарату на обеих сторонах абдоминального ганглия *Aplysia californica* (рис. 2). Затем серией точных экспериментов они показали, что нейрон, обозначаемый как L-10 на вентральной стороне ганглия, образует синаптические контакты с рядом других нейронов, расположенных на дорсальной стороне ганглия (Kandel et al., 1967a) (рис. 6). Среди этих нейронов L-10 образует синаптический контакт с двумя нейронами, обычно обозначаемыми как R-15 и L-3, которые располагаются на разных половинах ганглия (рис. 6). Стимуляция L-10 через внутриклеточный электрод приводит к появлению синхронно следующих за каждым потенциалом действия в L-10 синаптических потенциалов противоположных полярностей в нейронах R-15 и L-3 (рис. 7 и 8). В клетке R-15 появляются ВПСН, в то время как в клетке L-3 — ТПСН. Суммация ТПСН



в последнем нейроне приводит к возрастанию потенциала, тогда как суммация ВПСР в R-15 вызывает разряд потенциалов действия (рис. 7).

На рис. 8 приведено доказательство того, что синаптические потенциалы в R-15 действительно являются ВПСР, а не ТПСР, изменившими знак. d-ТК блокировал оба типа

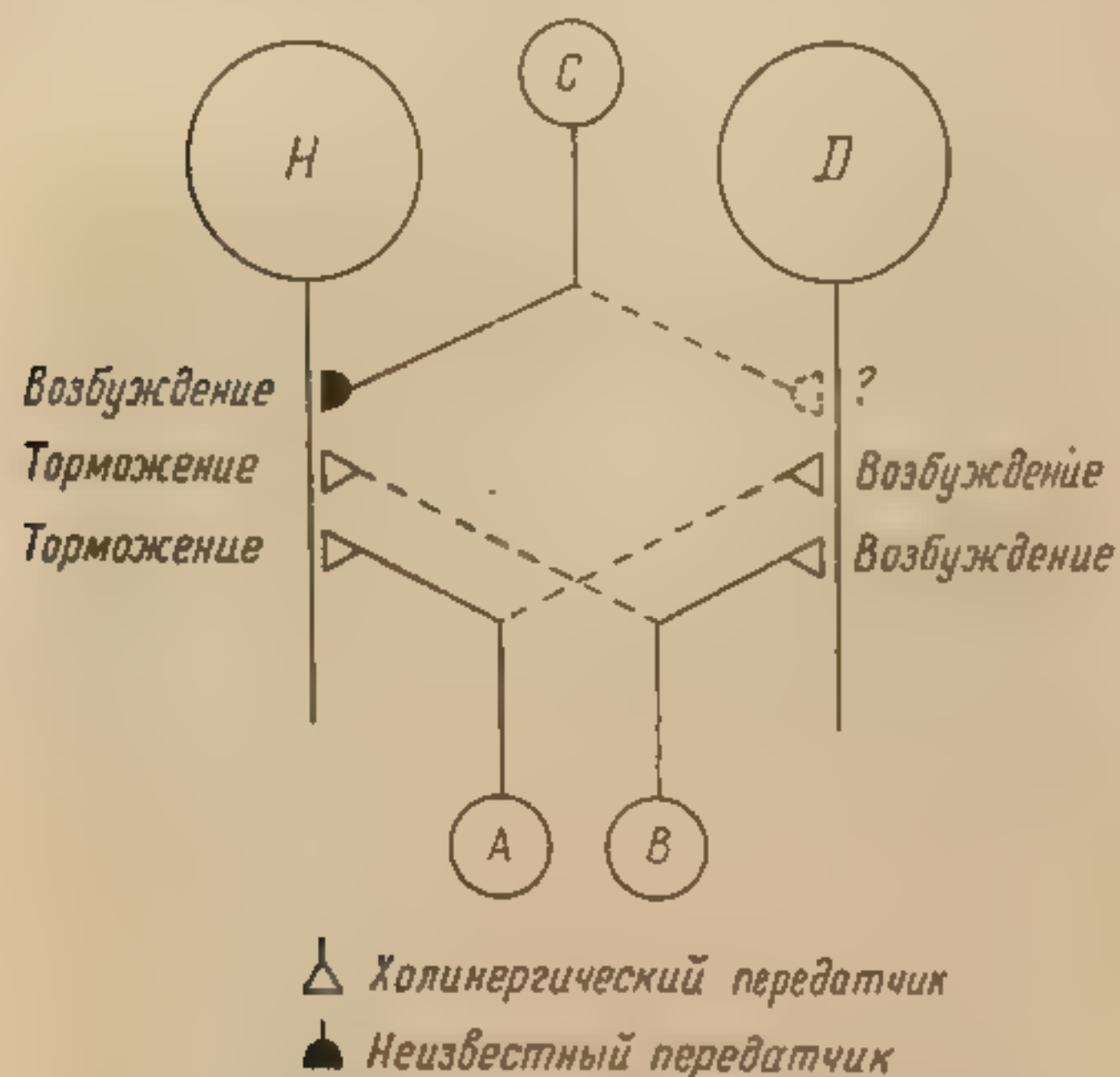


Рис. 5. Схема, иллюстрирующая гипотезы Тауца и Гершенфельда о существовании общего холинергического интернейрона (A или B), способного одновременно возбуждать D-нейрон и тормозить H-нейрон. C — нейрон, деполяризуемый ацетилхолином.

синаптических потенциалов, не влияя на разряд в L-10. АХ, как и ожидалось, деполяризовал клетку R-15, которая имеет холинергический возбуждающий вход, как это показано экспериментами Гершенфельда и соавторов (Gerschenfeld et al., 1967), и гиперполяризовал клетку L-3. Кэндел и сотрудники также обнаружили и другие интересные связи интернейрона L-10 (см. ниже).

Позднее Гиллер и Шварц (Giller, Schwartz, 1968, 1971a) показали,

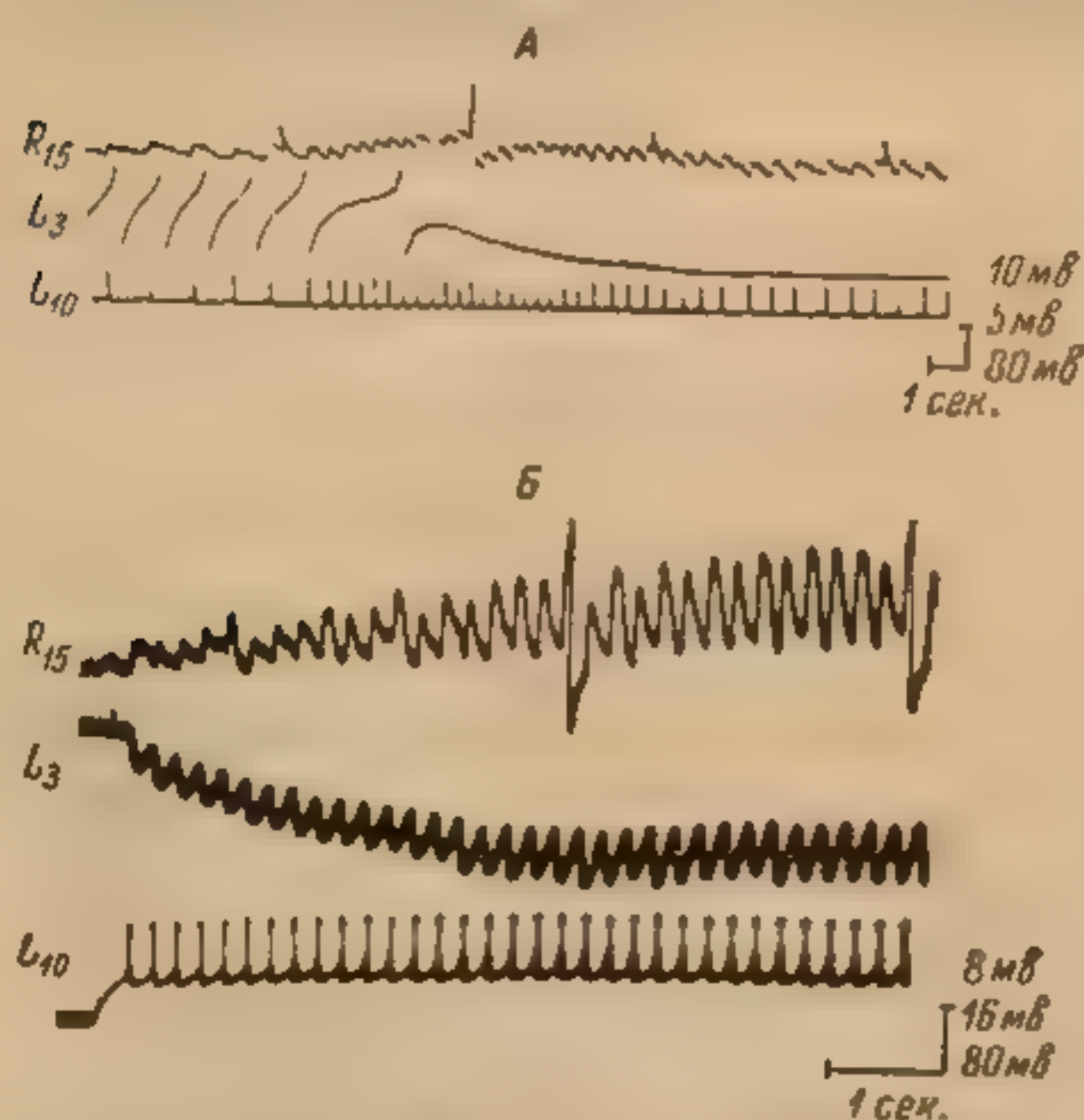
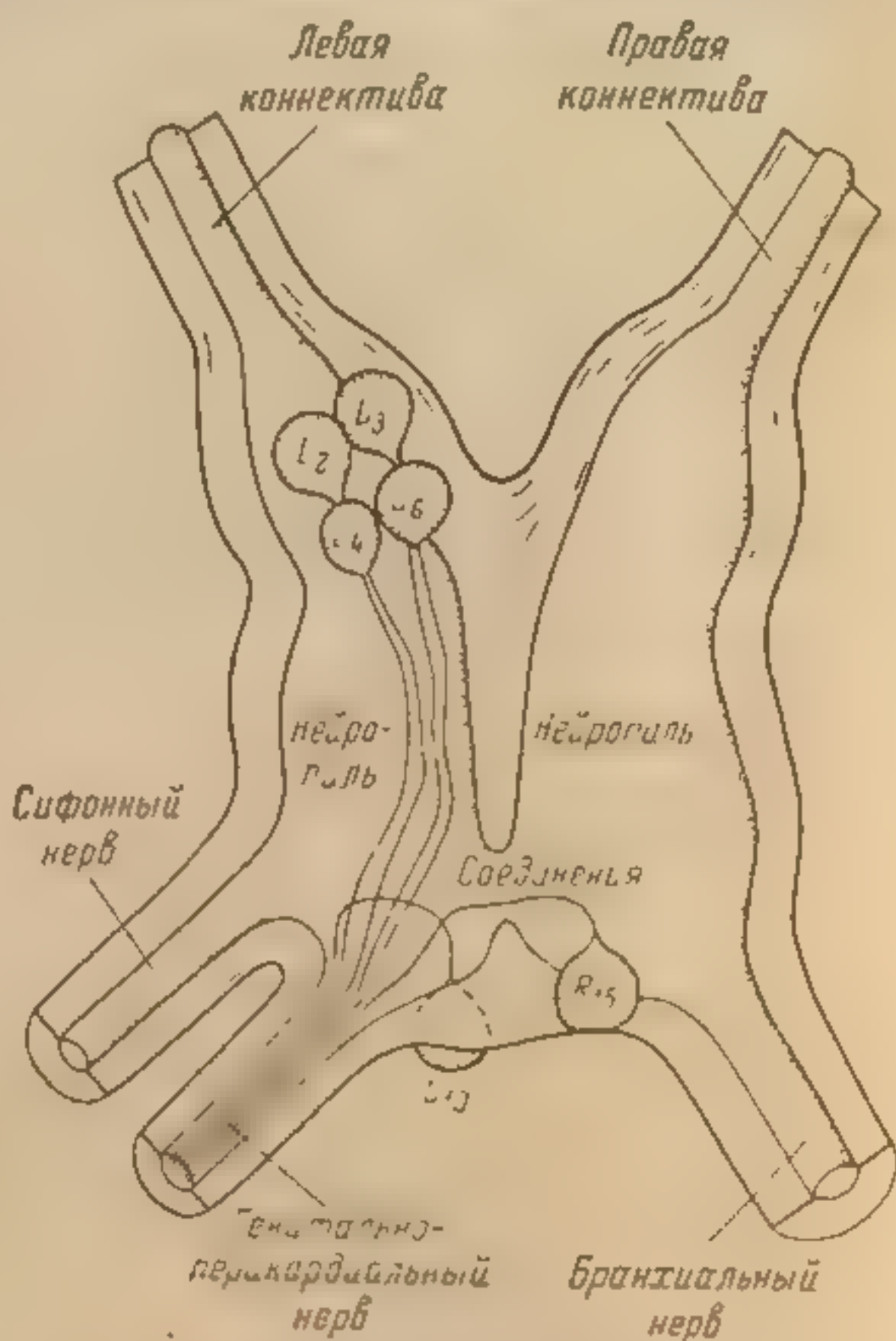


Рис. 7. Различные синаптические воздействия, вызываемые прямой стимуляцией нейрона L-10. Каждому потенциалу действия нейрона L-10 соответствует ВПСР в нейроне R-15 и ТПСР в L-3 в двух различных (A и B) экспериментах (Kandel et al., 1967b).

что интернейрон L-10 является холинергическим. Концентрация холин-ацетилтрансферазы в его соме оказалась сравнимой с ее концентрацией в холинергических аксонах млекопитающих. Все эти данные свидетельствуют в пользу роли АХ как передатчика и возбуждения и торможения в центральных ганглиях брюхоногих.





## Ионная основа тормозных и возбуждающих холинергических воздействий

Известно, что синаптические передатчики действуют на постсинаптическую мембрану, увеличивая мембранную проницаемость к одному или нескольким типам ионов, которые движутся через мембрану по их электрохимическим градиентам (Eccles, 1966; Ginsborg, 1967). Каковы же те специфические изменения ионной проницаемости, которые вызывает АХ в И- и D-нейронах?

В своих первых исследованиях Тауц и Гершенфельд (Tauc, Gerschenfeld, 1962) установили, что потенциал равновесия АХ-ответа ( $E_{\text{АХ}}$ ) и потенциал равновесия ТПСИ ( $E_{\text{ТПСП}}$ ) одинаковы (для нейронов *Aplysia* — около — 63 мВ). Это равенство потенциалов недавно подтверждено Бланкеншипом и соавторами (Blankenship et al., 1971) для тех И-нейронов абдо-

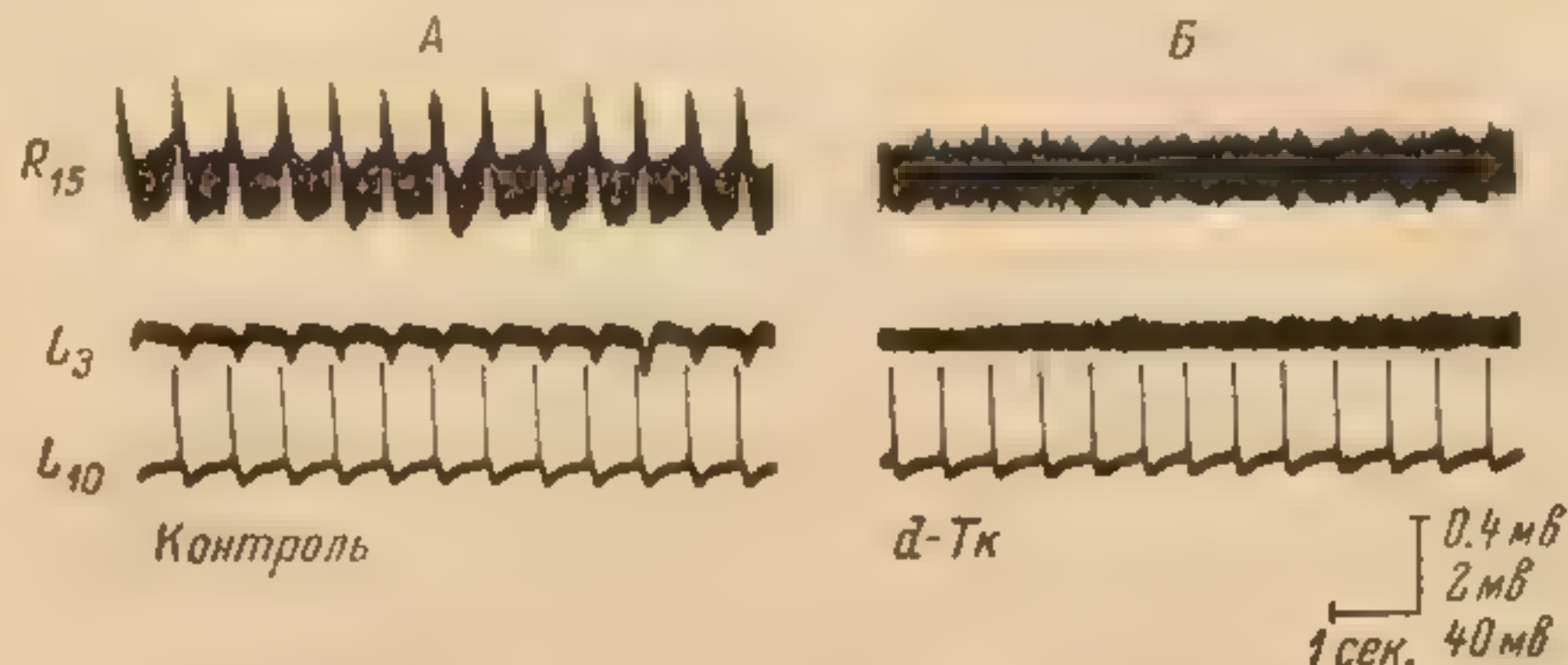


Рис. 8. Одновременная регистрация потенциалов действия интернейрона L-10 и синхронно появляющиеся ВПСИ нейрона R-15 и ТПСИ нейрона L-3. Перфузия препарата d-TK в концентрации  $10^{-4}$  г/мл блокирует оба типа синаптических потенциалов. (Kandel et al., 1967b).

А — контроль; Б — после воздействия d-TK.

минального ганглия *Aplysia californica*, которые имеют тормозной вход от холинергического интернейрона L-10. Первоначально это равенство считалось существенным указанием в пользу того, что ТПСИ и АХ-ответы имеют одинаковую ионную природу. Однако Керкут и Томас (Kerkut, Thomas, 1963) обнаружили, что у улитки *Helix aspersa* потенциал равновесия ТПСИ отличается от такового для АХ-ответа на 10 мВ и более. Более поздний анализ  $E_{\text{ТПСП}}$  и  $E_{\text{АХ}}$  у *Cryptomphallus aspersa* (подвид *Helix*) показал, что между этими величинами нет существенных различий (Chiarandini, Gerschenfeld, 1967).

К настоящему времени получены убедительные данные в экспериментах на различных брюхоногих моллюсках (Kerkut, Thomas, 1964; Oomura et al., 1965; Chiarandini, Gerschenfeld, 1967), на *Onchidium* (Sato et al., 1968; Blankenship et al., 1971) и *Aplysia*, свидетельствующие о том, что АХ-ответ и ТПСИ в И-нейронах обусловлены повышением проницаемости мембраны к  $\text{Cl}^-$ ; вход  $\text{Cl}^-$  в клетку, вызванный передатчиком, ведет к гиперполяризации, если мембранный потенциал равен потенциалу покоя. При поддержании мембранного потенциала на этом уровне замена  $\text{Cl}^-$  непроницаемым ионом, например  $\text{SO}_4^{2-}$  или пропионатом, приводит к реверсии знака АХ-ответа, которая вызывается сдвигом потенциала равновесия для  $\text{Cl}^-$ . Например, для улиток этот потенциал сдвигается от средней величины — 50 до 5 мВ. Такое же изменение знака реакции может быть вызвано инъекцией  $\text{Cl}^-$  в клетку (Kerkut, Thomas, 1964; Gerschenfeld, Chiarandini, 1965) при пропускании тока между внутриклеточными микроэлектродными петлями (Eccles et al., 1964), обогащающем клетку NaCl. Было показано (Kerkut, Thomas, 1964), что «ионные каналы» в И-нейронах, активируе-



мые АХ, должны иметь критический размер менее 3.15 Å, так как они проницаемы для ряда анионов, чей радиус в гидратированном состоянии не превышает эту величину. Этот результат аналогичен полученному на мотонейронах (Ito et al., 1962; Eccles et al., 1964). Единственное исключение — ион формата, который может заменить Cl<sup>-</sup> в создании ТПСР, хотя его гидратированный радиус равен 3.42 Å. Этому факту пока нет удовлетворительного объяснения.

$$(\text{Cl})_{\text{a}} = (\text{Cl})_{\text{g}} \exp E_{\text{Cl}} F / RT,$$

где  $(Cl)_v$  — внутриклеточная концентрация  $Cl^-$ ;  $(Cl)_n$  — наружная концентрация  $Cl^-$ ;  $E_{Cl}$  — равновесный потенциал для ионов  $Cl^-$ ;  $F$  — постоянная Фарадея;  $R$  — универсальная газовая постоянная;  $T$  — абсолютная температура. Исходя из того, что  $E_{Cl} = -56$  мв в Н-нейронах и



$E_{Cl} = -25$  мв в чистых D-клетках, было вычислено (Chiarandini et al., 1967), что у H-нейронов внутриклеточная концентрация  $Cl^-$  составляет примерно 12 мэкв./л, а у чистых D-нейронов — 43 мэкв./л. Керкут и Миич (Kerkut, Meech, 1966), измеряя  $(Cl)_i$  на *Helix aspersa* с использованием хлорсеребряных селективных микроэлектродов, получили для H-нейронов величину 8.7 мэкв./л, близкую к теоретически вычисленной. Для D-нейронов они получили величину 25 мэкв./л, — значительно меньшую, чем вычисленная. Объяснение этому, возможно, состоит в том, что эти авторы измеряли  $(Cl)_i$  не у чистой D-клетки, но у другого типа D-нейронов, который обладает также тормозными входами. Как будет указано ниже, существуют другие типы АХ D-ответов, зависящих от ионов  $Na^+$ .

Сходные данные о различиях в  $(Cl)_i$  у D- и H-клеток получены и на других моллюсках. Оомура и соавторы (Oomura et al., 1968), используя хлорсеребряные электроды, измеряли  $(Cl)_i$  на нейронах морского моллюска *Onchidium*. В H-клетках  $(Cl)_i$  варьировала от 2 до 18 мэкв./л, в то время как в D-клетках величина  $(Cl)_i$  варьировала в более широких пределах вокруг средней величины 125 мэкв./л. Позже, используя более точные хлорные микроэлектроды, Уокер и Браун (Walker, Brown, 1970) обнаружили у *Aplysia californica* две популяции нейронов с различными  $(Cl)_i$ . У одного типа нейронов внутриклеточная активность хлора изменялась от 21 до 31 мэкв./л (в среднем 27.7 мэкв./л) и  $E_{Cl}$ , рассчитанный из уравнения Нернста, оказался равным  $-57 \div -70$  мв (в среднем  $-63.7$  мв). Мембранный потенциал этих клеток составлял приблизительно  $-56.7$  мв. У другого типа нейронов внутриклеточная активность хлора изменялась от 37 до 47 мэкв./л, в среднем составляя  $-50.7$  мэкв./л. Вычисленное значение  $E_{Cl}$  изменялось в пределах  $-49 \div -57$  мв (в среднем  $-53.3$  мв), в то время как средний потенциал покоя составлял около  $-58$  мв. АХ не оказывал влияния на эти клетки, но уменьшение рН снаружи, которое также вызывает повышение проницаемости для  $Cl^-$ , приводило к гиперполяризации клеток с низким значением  $(Cl)_i$  и к деполяризации клеток с высоким значением  $(Cl)_i$ .

Как для *Aplysia*, так и для улитки сравнение теоретических и измеряемых величин  $E_{Cl}$  и величин потенциала покоя в норме показывает, что ионы  $Cl^-$  в покое не имеют равновесного распределения. Для объяснения этого факта постулировано существование хлорного насоса (Kerkut, Thomas, 1963; Chiarandini et al., 1967; Oomura et al., 1968). В случае H-нейронов должен иметь место активный перенос ионов наружу, в то время как в чистых D-нейронах ионы  $Cl^-$  должны переноситься внутрь (Chiarandini et al., 1967). Существование хлорного насоса постулировано также для аксонов кальмара, поскольку и там наблюдается отличие распределения  $Cl^-$  от пассивного распределения (Keynes, 1963).

Перейдем теперь к анализу механизмов, присущих тем D-клеткам, которые, кроме холинергического возбуждения входа, имеют также тормозные входы. Чиарапдини и соавторы (Chiarandini et al., 1967), исследуя улитку *Cryptomphallus aspersa*, обнаружили, что  $E_{AX}$  D-клеток, имеющих тормозной синаптический вход большой длительности, — клетки, названные Гершенфельдом и Тауцем (Gerschenfeld, Tauc, 1964) DILDA, — отличается от величины для чистых D-клеток.

Уровень потенциала равновесия для АХ-ответа клеток DILDA нельзя было прямо измерять, так как задержанное выпрямление мембран нейронов не позволяло достичь нужной величины выходящего тока.  $E_{AX}$  был получен из графика зависимости АХ-ответов от мембранного потенциала, при котором они обнаружились ( $-80 \div -30$  мв). Полученная прямая при экстраполяции оказалась к тому значению мембранного потенциала, при котором значение АХ оказалось бы равным нулю. Вычисленный уровень  $E_{AX}$  оказался близким к нулевому. Полное замещение наружного хлора не



влияло ни на амплитуду деполяризации, вызванной АХ, ни на величину  $E_{AX}$ . Изменения градиентов для  $K^+$  и  $Ca^{++}$  также не влияли на эти параметры. В то же время замещение 75%  $Na^+$  в наружном растворе привело к почти полному исчезновению АХ-деполяризации и сдвигу  $E_{AX}$  до  $-20$  мв. Оказалось, что АХ увеличивает проницаемость мембраны нейронов к  $Na^+$ . Полностью исключить возможность участия в этом процессе ионов  $K^+$  не удалось. Тетродотоксин не влиял на данное изменение натриевой проницаемости (Chiarandini et al., 1967).

Сходные данные получены на *Aplysia* (Sato et al., 1968). Недавнее исследование нейрона R-15, который имеет возбуждающий синаптический вход от холинергического интернейрона L-10 (см. выше), показало, что АХ-ответ нейрона R-15 и, вероятно, холинергические ВПСП, наблюдаемые после стимуляции нейрона L-7, также натрий-зависимы (Blankenship et al., 1971).

### Двухфазные холинергические действия

Существование двух различных тормозных синаптических потенциалов в одном и том же нейроне моллюска впервые наблюдалось Тауцем (Tauc, 1958) на *Aplysia*. ВПСП, вызванные по меньшей мере двумя разными передатчиками, получены на отдельных нейронах *Aplysia* (Gerschenfeld et al., 1967) и улитки (Gerschenfeld, Stefani, 1968). Более того, наблюдалась связь возбуждающих и тормозных синаптических потенциалов, как например длительное торможение, постоянно связанное с предшествующим ВПСП (Tauc, 1958, 1969). Данных о передатчике, обеспечивающем появление связанных потенциалов, до последнего времени не было.

а) Н—Н-ответы.

Последние исследования, особенно на *Aplysia cal-*

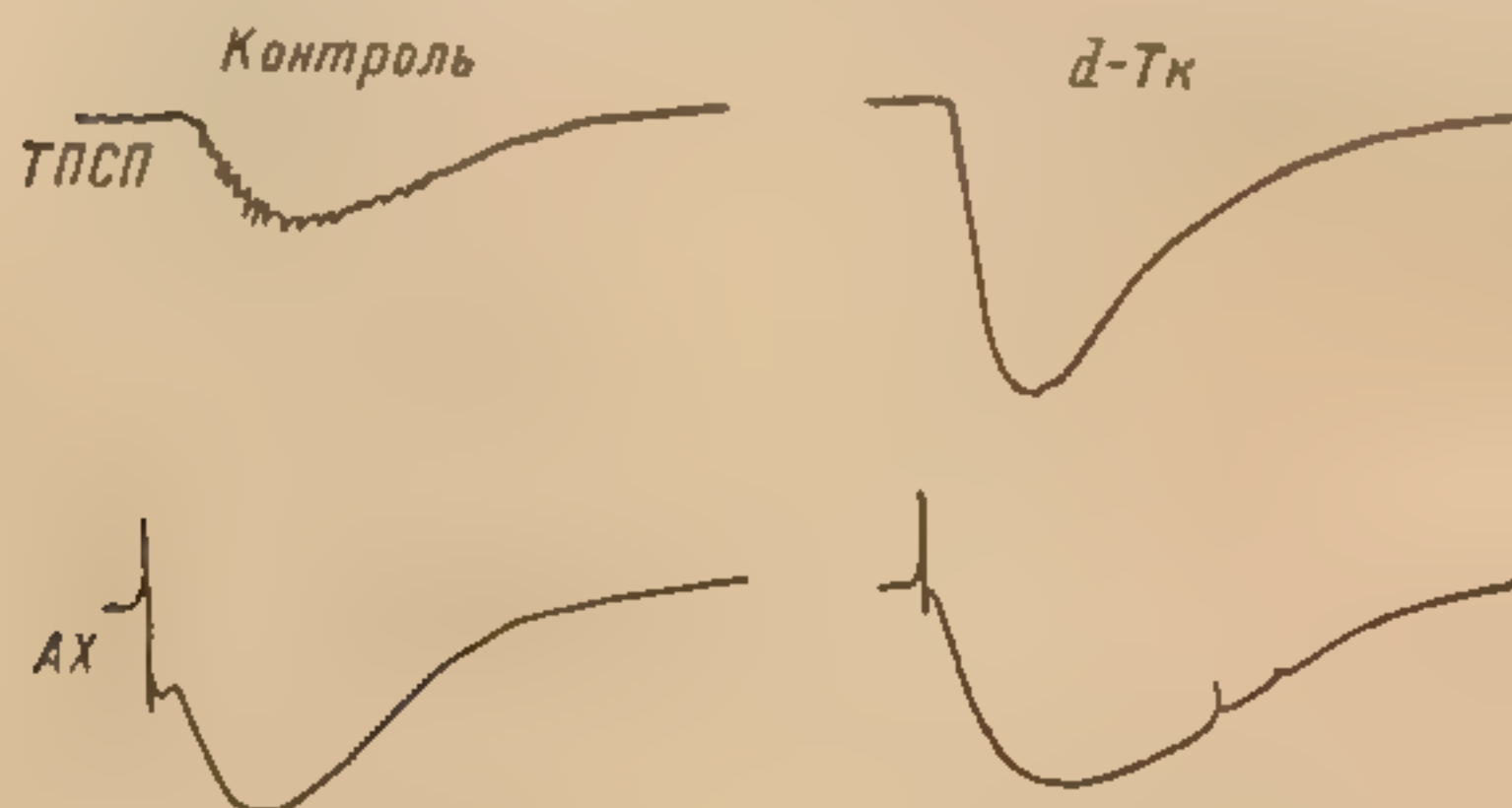


Рис. 9. Влияние d-ТК на двухфазный Н—Н АХ-ответ. Первая фаза как ТПСП, так и АХ-ответа (слева) блокируется при перфузии препарата d-ТК. Вторая фаза остается без изменений. (Ке-ное, 1967).

fornica, показали, что существуют двухфазные синаптические потенциалы, передатчиками которых является АХ. Кихо (Kehoe, 1967, 1969a, 1969b) удалось наблюдать двухфазный синаптический потенциал, состоящий из быстрого ТПСП с присоединенным к нему медленным ТПСП, на группе идентифицированных нейронов плеврального ганглия (рис. 9, 10). В данном случае была применена стимуляция щупальца изолированного головного препарата *Aplysia* каплей воды (Kehoe, 1967). Обе фазы можно было реверсировать пропусканием входящего (гиперполяризующего) тока через мембрану. Потенциалы равновесия двух фаз были различными:  $-60$  мв для быстрого ТПСП и  $-80$  мв для медленного (рис. 9). Двухфазный синаптический эффект можно хорошо имитировать с помощью АХ, который, будучи приложенным к соматической мембране, также вызывает двухфазную гиперполяризацию. Каждая из фаз такого двухфазного АХ-ответа имеет потенциал равновесия, который равен таковому для соответствующей фазы синаптического потенциала (Kehoe, 1967). Различие потенциалов равновесия быстрой и медленной фаз как ТПСП, так и АХ-ответа указывает на различие в ионных меха-

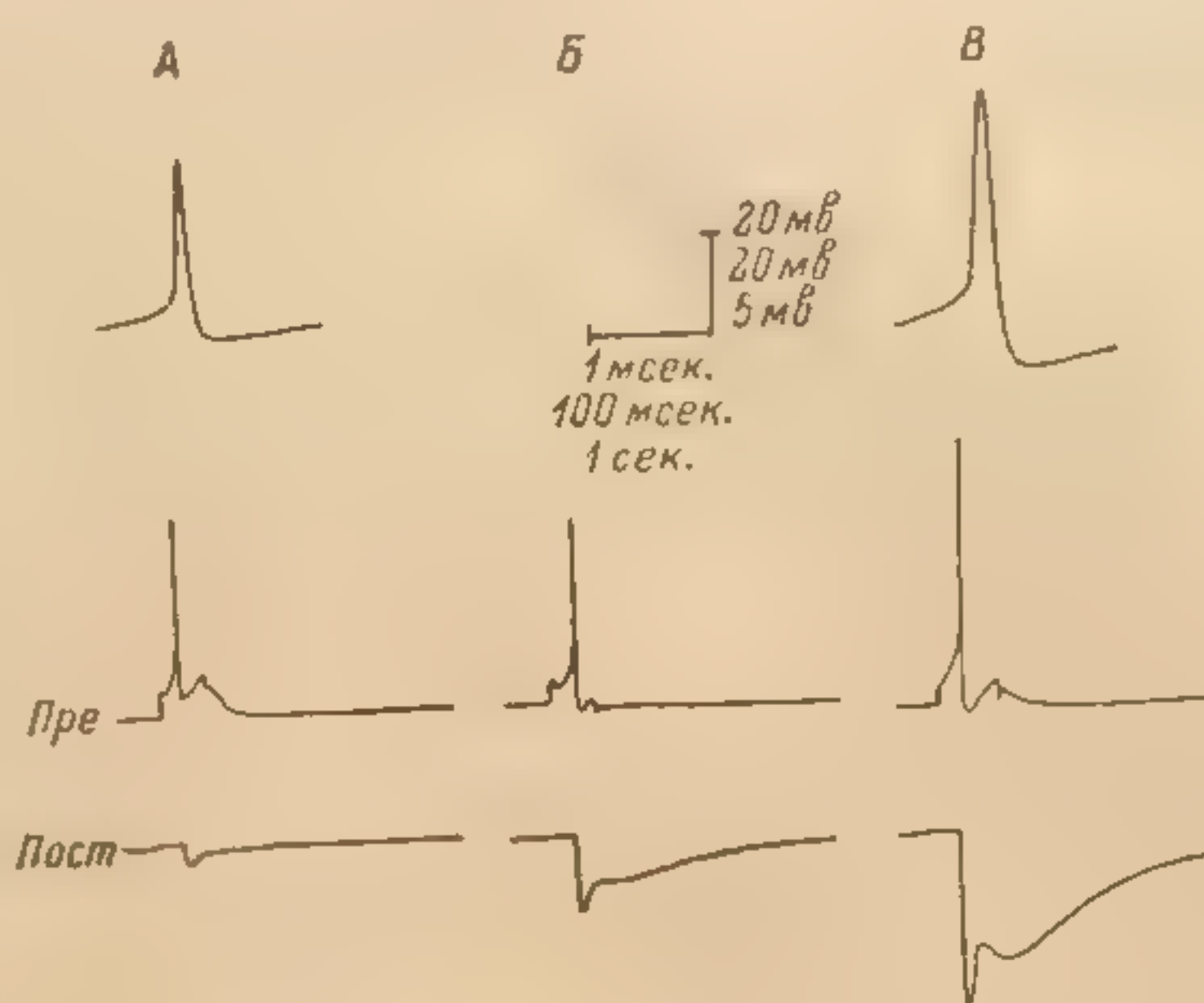


низмах, их генерирующих. Изменения наружной концентрации  $K^+$  сдвигают  $E_{AX}$  и  $E_{ТПСП}$  медленной фазы, не влияя на быструю фазу. В последнем случае  $E_{AX}$  и  $E_{ТПСП}$  изменяются при изменении трансмембранного градиента для  $Cl^-$ , причем изменения в потенциале равновесия медленной фазы не наблюдаются. Таким образом, быстрая фаза ТПСР и АХ-ответа является следствием потока  $Cl^-$  внутрь, тогда как медленная вызывается потоком  $K^+$  наружу.

Идентичность АХ-ответов синаптическим подтверждена также Кихо (Kehoe, 1967, 1969a) с помощью фармакологического анализа. Единственным агонистом, способным вызывать обе фазы, кроме АХ, оказался карбохол. Такие никотиновые холиномиметики, как никотин, пропионилхолин и т. п., могли имитировать лишь первую фазу АХ-ответа, не вызы-

Рис. 10. Бифазный АХ-ответ в плевральном ганглии *Aplysia*. Регистрировались ответы интернейрона (Пре) и постсинаптической клетки (Пост). (Kehoe, 1969b).

А — в ответ на потенциал действия интернейрона в постсинаптической клетке возникали ТПСР, состоящие из одной ранней фазы; после внутриклеточного введения ТЕА в пресинаптический интернейрон продолжительность пресинаптического потенциала действия увеличивается, и обе фазы также начинают увеличиваться в Б, достигая максимума амплитуды в В. Верхние записи в А и В показывают (при более быстрой развертке) увеличение продолжительности пресинаптического потенциала действия (увеличение амплитуды потенциала действия является артефактом, внесенным самописцем).



вая никакой медленной компоненты. Фармакологическое различие обеих фаз хорошо прослеживается с применением блокирующих агентов. Быстрые фазы ТПСР и АХ-ответов одинаково хорошо блокировались d-тубокурарином без каких-либо изменений в медленной фазе (рис. 9). Аналогичный эффект вызывался эритроидином и стрихнином. Только два антагониста оказались эффективными блокаторами медленной фазы: хлорид тетраэтиламмония (ТЭА) и метилксилолин (Kehoe, 1969a). ТЭА, являясь холинергическим блокирующим агентом, хорошо известен также по его действию на  $K^+$ -проницаемость электрогенной мембраны многих возбудимых клеток (Hagiwara, Saito, 1959; Armstrong, Binstock, 1965; Hille, 1967). Однако в данном случае влияние его иное, так как калий-зависимая гиперполяризация, вызываемая у тех же нейронов допамин-ом, не подавляется ТЭА (Kehoe, 1969a). Как и относительно других возбудимых клеток, ТЭА, будучи инъецированным в нейроны моллюсков, вызывает также удлинение потенциалов действия. Этот эффект был использован Кихо (Kehoe, 1969b) для других целей, о чем будет сказано ниже.

Существование двух типов холинергических рецепторов с аналогичными фармакологическими свойствами на синаптической и внесинаптической мембране позволило предположить, что АХ служит передатчиком для обеих фаз. Задача, которая еще оставалась нерешенной, состояла в том, чтобы исключить возможность опосредованного участия АХ в создании второй фазы, т. е. исключить возможность действия АХ, выделяющегося из синапсов или из окооклеточной микропипетки, на другие синаптические окончания, освобождающие другой передатчик. Серия тонких экспериментов Кихо (Kehoe, 1969b) отвергла эту гипотезу, показав, что



обе фазы вызываются активацией одного интернейрона. Прямая стимуляция этого интернейрона, идентифицированного Кихо (Kehoe, 1969b) в плевроальном ганглии, позволяет производить специфическую ортодромную стимуляцию постсинаптических нейронов с присущими им двухфазными потенциалами, избегая при этом сложной стимуляции нервов или щупалец в изолированных головных препаратах. Каждый потенциал действия в интернейроне обязательно сопровождался двухфазным ТПСП в постсинаптическом нейроне. При гиперполяризации данного интернейрона до уровня, значительно отличающегося от порогового для возникновения потенциала действия, стимуляция щупальца изолированной головы не приводила больше к возникновению каких-либо ТПСП в постсинаптическом нейроне. Другим веским аргументом в пользу того, что один и тот же интернейрон служит посредником для обеих фаз ТПСП, явились эксперименты Кихо (Kehoe, 1969b), в которых продолжительность потенциала действия интернейрона была продлена внутриклеточной инъекцией ТЭА (рис. 10). Как указывалось выше, ТЭА продлевает потенциал действия нейрона и, следовательно, можно ожидать увеличения количества переносчика, выделяемого окончаниями интернейрона (Katz, 1969). Когда Кихо (Kehoe, 1969b) инъецировал ТЭА в пресинаптический интернейрон, обе фазы ТПСП одинаково увеличивались по амплитуде (рис. 10). До сих пор это является, по-видимому, наилучшей демонстрацией того, что данная нервная клетка нервной системы беспозвоночного, где сложности анатомии и условий отведения затрудняют обнаружение моносинаптических межнейронных связей, выполняет функции промежуточного нейрона.

Суммируя вышеизложенное, можно считать установленным, что двухфазные тормозные потенциалы плевроального нейрона *Aplysia* вызываются освобождением АХ одним интернейроном, активирующим два различных рецептора, которые в свою очередь вызывают два различных изменения ионной проводимости.

6) D—H - о т в е т ы. Для *Aplysia californica* описан другой тип двухфазных потенциалов (Wachtel, Kandel, 1967, 1971). Он состоит из связи возбуждающего и тормозного действия. Знак синаптического действия, если постсинаптический нейрон имеет постоянный мембранный потенциал, очевидно зависит от частоты разряда пресинаптического интернейрона.

Интернейроном, оказывающим подобное действие, является тот же холинергический интернейрон L-10 (Frazier et al., 1967), который производит противоположные синаптические эффекты во многих нейронах абдоминального ганглия (Kandel et al., 1967a, 1967b) (см. выше).

Подобные D—H-ответы могут наблюдаться в нейроне L-7, если нейрон L-10 генерирует потенциалы действия, вызванные прямой электрической стимуляцией. Нейрон L-7 расположен в левой каудальной четверти висцерального ганглия. Если частота генерации потенциалов действия интернейроном L-10 низка (менее 1 имп./сек.), за каждым импульсом в интернейроне после короткого латентного периода следует ВПСП в клетке L-7 (рис. 11). Если же частота разряда в интернейроне возрастает (свыше 6—10 имп./сек.), то ВПСП уменьшаются по амплитуде и их замещают ТПСП, которые, суммируясь, приводят к гиперполяризации, прекращающей разряд в нейроне L-7 (рис. 11).

ТПСП постсинаптической клетки L-7 могут следовать очень высокой частоте импульсов в интернейроне. Это обстоятельство, равно как и подобие латентностей ТПСП и ВПСП, порождаемых разрядом в L-10, дало основание Вахтелю и Кэнделу (Wachtel, Kandel, 1967, 1971) утверждать, что обе фазы возникают из одного и того же интернейрона. Однако, как указывают Вахтель и Кэндел (Wachtel, Kandel, 1971), основываясь



на этих данных, нельзя исключить возможность существования двух тесно расположенных вставочных интернейронов, так как в этом случае картина была бы той же. Фармакологические данные указывают, что оба типа ПСП имеют холинергический характер. Вахтель и Кэндел (Wachtel, Kandel, 1967, 1971) показали, что ионофоретическое воздействие АХ на соматическую мембрану нейронов L-L также вызывает двухфазный ответ, состоящий из ранней быстрой фазы деполяризации, за которой следует более медленная фаза гиперполяризации. Оба ответа, равно как и ВПСП и ТПСП, вызванные стимуляцией интернейрона L-10, блокируются d-ТК. Дальнейший фармакологический анализ с целью разделения двух различных рецепторов, ответственных, по-видимому, за эти противоположные соединенные процессы, не проводился. Ясно, однако, что ответственны за них два различных ионных механизма.

Бланкеншип и соавторы (Blankenship et al., 1971) исследовали равновесные потен-

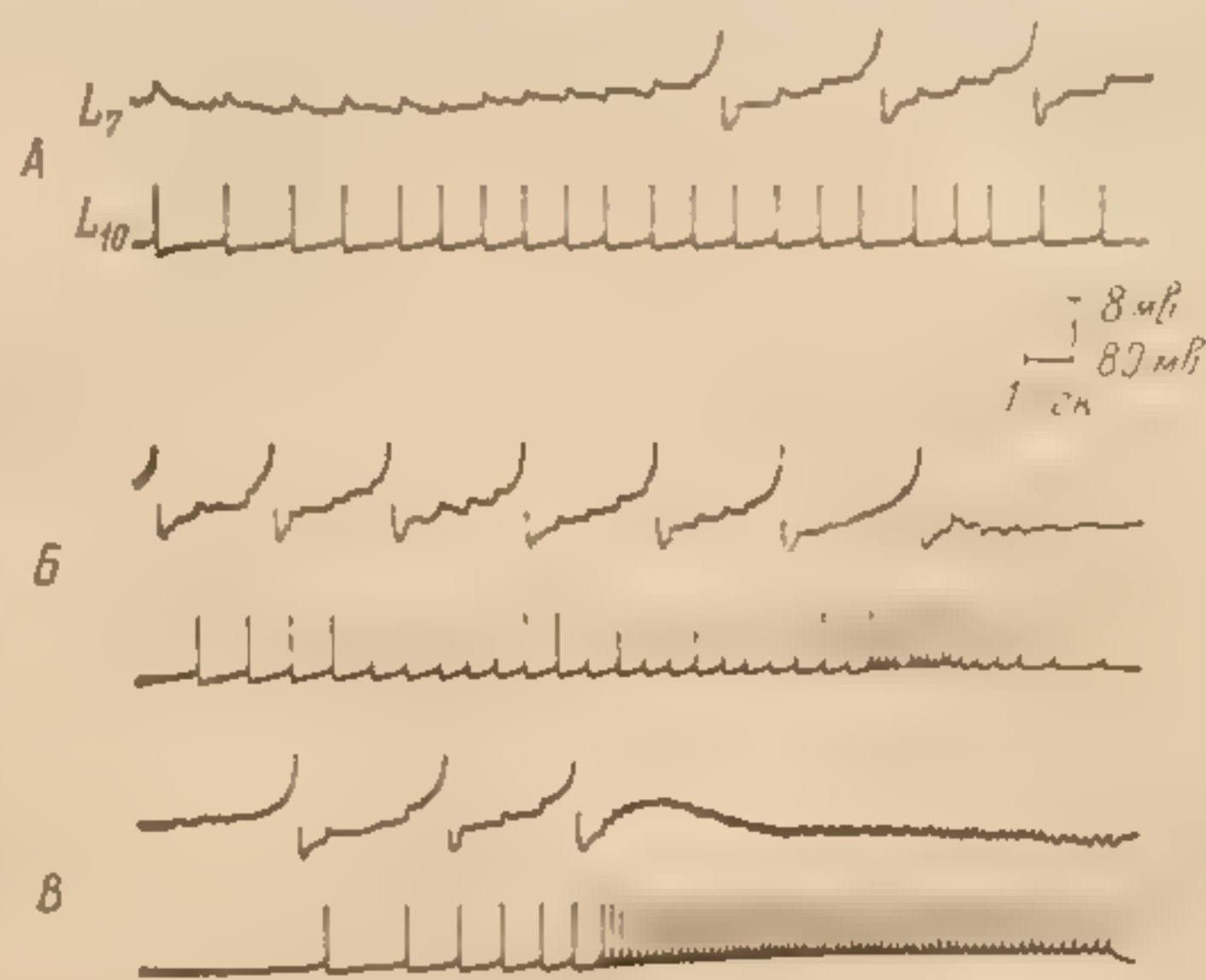


Рис. 11. Двухфазный D—II АХ-ответ. (Wachtel, Kandel, 1967).

А — интернейрон L-10 «разряжается» с небольшой частотой (около 1 гц), каждый потенциал действия вызывает ВПСП в нейроне L-7; Б — в конце частота разряда L-10 увеличивается и ВПСП превращается в ТПСП; это явление наблюдается более четко в конце В, когда продолжительная серия потенциалов действия L-10 вызывает быстрый ТПСП в L-7, который суммируется в гиперполяризующую волну.

циалы обеих фаз, составляющих двухфазный D—II-ответ. Было вычислено, что реверсия быстрой ранней фазы наступает на уровне потенциала, отстоящем от потенциала покоя нейрона L-7 на 16.4 мв в сторону деполяризации. С другой стороны, поздняя тормозная фаза изменяла знак при потенциале на 14.3 мв более отрицательном, чем потенциал покоя. Потенциал равновесия тормозной фазы совпадает с обнаруженным для II-ответов, в то время как потенциал равновесия АХ возбуждения низок по сравнению с вычисленным для D-ответов клетки R-15. Это различие можно интерпретировать как результат некоторого маскирования действительного начала гиперполяризации деполяризацией. Поэтому интересно было бы найти специфические блокирующие агенты, которые позволили бы дифференцировать или отделять каждую фазу и затем исследовать каждую из них в отдельности.

Полное замещение  $\text{Na}^+$  в окружающей среде приводит к исчезновению возбуждающей фазы и ускорению начала фазы гиперполяризации (Blankenship et al., 1971). Замещение  $\text{Cl}^-$  приводило к чисто деполяризующему АХ-ответу, по всей видимости двухфазному, как если бы вторая его компонента была обусловлена реверсировавшей свой знак гиперполяризацией. Эти результаты позволяют предполагать, что фаза возбуждения обусловлена входом  $\text{Na}^+$ , а торможения — входом  $\text{Cl}^-$  (Blankenship et al., 1971).

Превращение ВПСП в ТПСП, происходящее при увеличении частоты импульсации интернейрона L-10, может быть объяснено с помощью двух механизмов (Wachtel, Kandel, 1971). Пресинаптическим механизмом такого явления может быть влияние вставочного интернейрона, который ответствен за передачу ВПСП между L-10 и L-7 и который не может следовать высоким частотам импульсации. Постсинаптическим механизмом



могла бы быть разница в десенситизации свойств рецепторов, ответственных за ТПСР и ВПСР. Тауц и Брюнер (Tauc, Bruner, 1963) впервые указали, что повторная аппликация АХ к Н- и D-нейронам *Aplysia* приводит к уменьшению эффективности ответа, — феномен, описанный ранее Катцем и Тесслеффом (Katz, Thessleff, 1957) для холинергических рецепторов концевых пластинок мышц лягушки.

Вахтель и Кэндел (Wachtel, Kandel, 1971) показали, что АХ-рецепторы, ответственные за возбуждение нейрона L-7 АХ, очевидно, десенситизируются скорее, чем рецепторы, участвующие в АХ-гиперполяризации. Это дает хорошее объяснение превращению ВПСР и ТПСР при увеличении частоты стимуляции: рецепторы, ответственные за ВПСР, десенситизируются быстро, в то время как рецепторы, ответственные за гиперполяризацию, десенситизируются более медленно. Для обоснования этой гипотезы, с одной стороны, было бы интересно фармакологически изолировать каждую из фаз и проанализировать в этих условиях свойства десенситизации, а с другой стороны — инъектировать ТЭА в интернейрон L-10, как это удалось Кехе (Kehoe, 1969b) на интернейроне плеврального ганглия. Это определенно позволило бы исключить посредничество второго интернейрона в соединении клеток L-10 и L-7. Последнее из обстоятельств, которые должны быть приняты во внимание, состоит в том, что фармакологически главным аргументом в пользу холинергической природы ТПСР и ВПСР в данном случае является блокирование их с помощью d-ТК. В этом, как и в других случаях фармакологических исследований ганглиев моллюсков, серьезное внимание должно быть уделено тому факту, что d-ТК может блокировать не только АХ-рецепторы, но и рецепторы к 5-гидрокситриптамину (Stefani, Gerschenfeld, 1969) и допамину (Ascher, 1968).

#### Проблема холинергической синаптической активации электрогенного натриевого насоса

К настоящему времени накопились веские доказательства того, что электрогенный  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос участвует в регуляции мембранного потенциала нейронов моллюсков (Nastuk, 1953; Kerkut, Thomas, 1965; Carpenter, Alving, 1968; Thomas, 1969; Marmor, Gorman, 1970). В последнее время появились сообщения о том, что АХ, освобождаясь из синаптических окончаний, способен производить постсинаптические эффекты, обусловленные не изменениями ионной проводимости мембраны, но активацией электрогенного  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса. Иначе говоря, АХ должен гиперполяризовать постсинаптический нейрон, увеличивая интенсивность электрогенного активного транспорта, обеспечивающего вывод  $\text{Na}^+$  наружу в большем количестве, чем ввод  $\text{K}^+$  внутрь. Таким образом создается асимметричное разделение заряда, которому сопутствует появление входящего синаптического тока.

Пинскер и Кэндел (Pinsker, Kandel, 1969) обнаружили, что нейрон L-2 висцерального ганглия *Aplysia californica* отвечает на одиночный импульс в интернейроне L-10 двумя волнами синаптического торможения, состоящего из «раннего» ТПСР и позднего ТПСР. Ранний ТПСР, потенциал равновесия которого равен  $-65$  мВ, обусловлен входением в нейрон  $\text{Cl}^-$ . Он блокируется d-ТК так же, как и ТПСР Н-нейронов. Поздний ТПСР не изменяет свой знак при увеличении мембранного потенциала нейрона L-2. Как пропускание поляризующего тока, так и отведение производилось с помощью микроэлектродов, находящихся в соме клетки, и мембранный потенциал изменялся до уровней более отрицательных, чем  $E_{\text{Cl}}$ . Пропускание прямоугольных толчков тока не выявило изменений проводимости во время позднего ТПСР. Более того, поздний ТПСР мог быть

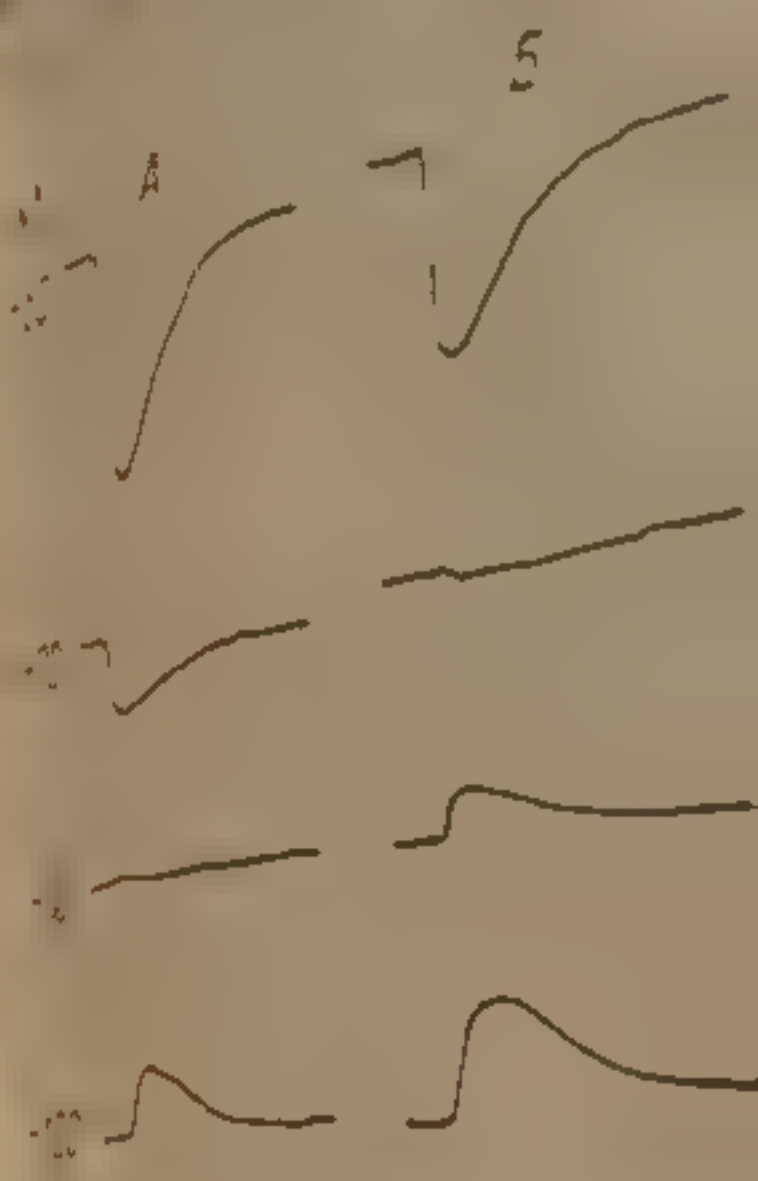


Рис. 12. Влияние оубанина ( $2 \times 10^{-4}$  М) на  $\text{K}^+$ -зависимую (чувствительную к d-ТК) компоненту бифазного ТПСР нейрона плеврального ганглия *Aplysia californica* (Kehoe, Ascher, 1970).

А — после блокирования ранней фазы d-ТК, ясная фаза ТПСР увеличивается при  $-80$  мВ. Б — через 1 мин после перфузии раствора оубанином уровень ТПСР сместился к  $-70$  мВ.

и интерпретации. Прежде всего, для клеток плеврального ганглия в выходом  $\text{K}^+$  (рис. 12). Если бы d-ТК, а мембранный потенциал к исчезновению гипотезы о гиперполяризации по отношению к другим различным механизмам, гиперполяризация по отношению к  $\text{K}^+$  и изменял (Kehoe, Ascher, 1970). Как изменение потенциалов (или вошедших в следствия), вызванной оубанином, удалось на АХ в уста охлаждением и фармакологически и фармакологически.



подавлен агентами, которые, как известно, служат ингибиторами  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса, — такими, как оубаин, охлаждение препарата до  $7-10^\circ\text{C}$  и очень продолжительное промывание бескальцевой морской водой. Аппликация АХ на сому притупила эффект синаптической активации, и двухфазный АХ-ответ имел те же фармакологические свойства, что и двухфазный ТПСР. Пинскер и Кэндел (Pinsker, Kandel, 1969) заключили, что в случае нейрона L-2 АХ вначале изменяет проницаемость мембраны к  $\text{Cl}^-$ , а затем активирует электрогенный  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос, вызывая тем самым позднюю продолжительную волну гиперполяризации.

Недавний анализ того же двухфазного торможения в нейроне L-2, проведенный Кихо и Ашером (Kehoe, Ascher, 1970), привел к совершенно

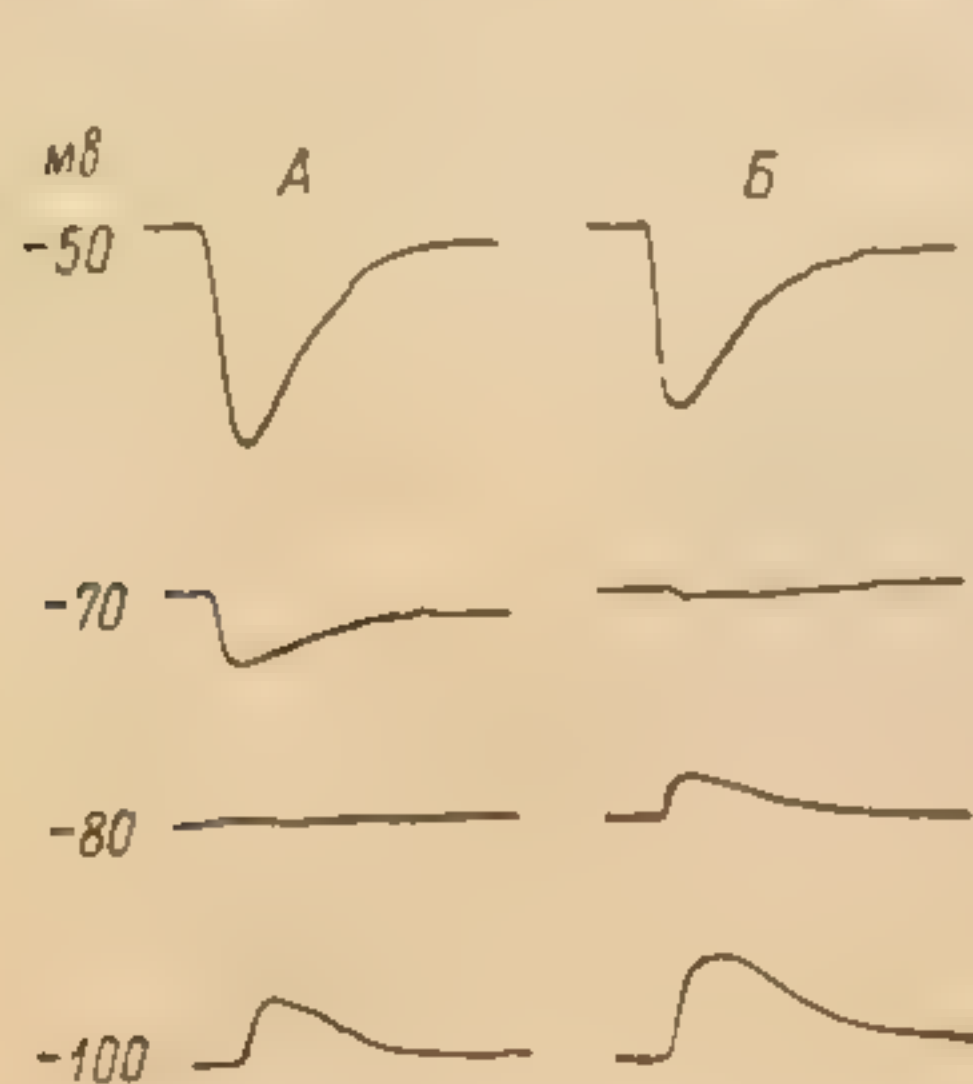


Рис. 12. Влияние оубаина ( $2 \times 10^{-4}$  М) на  $\text{K}^+$ -зависимую (нечувствительную к d-ТК) компоненту бифазного ТПСР нейрона плеврального ганглия *Aplysia*. (Kehoe, Ascher, 1970).

А — после блокирования ранней  $\text{Cl}^-$ -зависимой фазы d-ТК ясно, что ТПСР инвертируется при  $-80$  мВ; Б — через 10 мин. после перфузии препарата оубаином уровень реверсии ТПСР сместился к  $-70$  мВ.

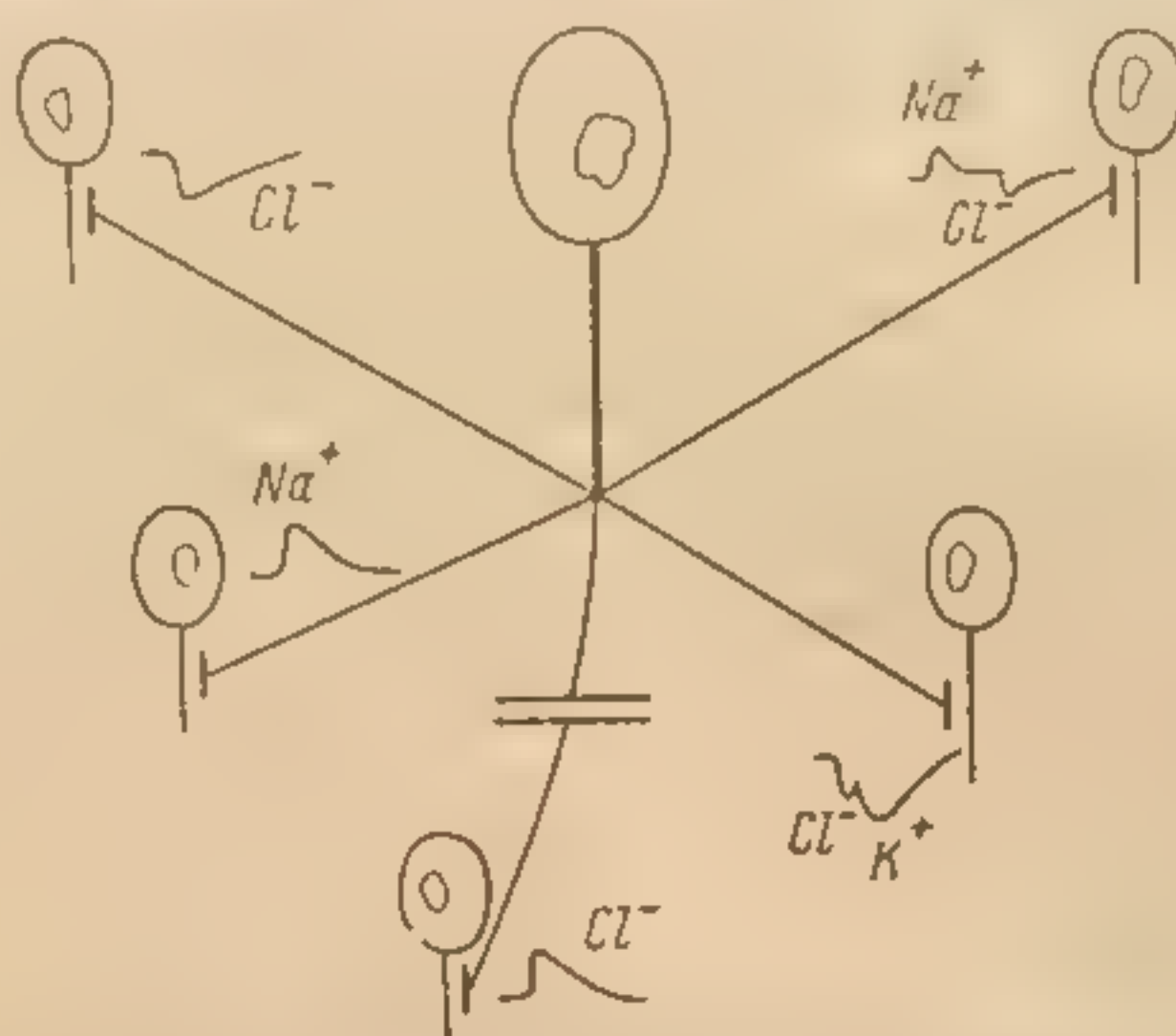


Рис. 13. Схема, обобщающая возможные физиологические воздействия, которые могут вызываться одним и тем же холинергическим интернейроном в нервной системе моллюсков, и их полярная основа. Кроме  $\text{Cl}^-$ -зависимого возбуждения, другие постсинаптические потенциалы наблюдались в результате стимуляции интернейрона L-10 в различных нейронах абдоминального ганглия *Aplysia californica*.

пной интерпретации. Прежде всего оказалось, что на позднюю компоненту двухфазного тормозного потенциала, описанную Кихо (Kehoe, 1967) для клеток плеврального ганглия *Aplysia californica* (см. выше) и обусловленную выходом  $\text{K}^+$  из клетки, оубаин действует точно так же, как и на поздний ТПСР нейрона L-2, находящегося в висцеральном ганглии (рис. 12). Если быстрая компонента предварительно блокировалась d-ТК, а мембранный потенциал составлял  $-70$  мВ, то оубаин приводил к исчезновению гиперполяризации. Но сдвиг мембранного потенциала к другим различным уровням показал, что ее исчезновение является только кажущимся и обусловлено сдвигом потенциала равновесия ( $E_K$ ). Так, гиперполяризация появлялась вновь при мембранном потенциале, равном  $-50$  мВ, и изменяла знак, когда потенциал достигал  $-80$  мВ и более (Kehoe, Ascher, 1970). Сдвиг потенциала равновесия интерпретируется как изменение  $\text{K}^+$  градиента в результате накопления этих ионов в межклеточных щелях (Кихо и Ашер, личное сообщение). Накопление  $\text{K}^+$  должно происходить вследствие инактивации  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса у всех клеток ганглия, вызванной оубаином. Более того, Кихо и Ашеру (Kehoe, Ascher, 1970) удалось наблюдать блокирование поздней волны ТПСР и АХ-ответа охлаждением препарата до  $7-10^\circ\text{C}$ . Такой эффект охлажде-



ния пока не имеет удовлетворительного объяснения, но представляется, что он обусловлен изменением калцевой проницаемости мембраны.

На основании этих наблюдений Кихо и Ашер (Kehoe, Ascher, 1970) снова проанализировали торможение нейрона L-2, описанное Пинскером и Кэнделом (Pinsker, Kandel, 1969), и установили следующее: 1) после блокирования раннего ТПСР с помощью d-ТК поздний ТПСР имеет вид многофазной волны; 2) знак поздней волны АХ может быть обращен после блокирования ранней фазы с помощью d-ТК; 3) одна из частей многофазной поздней синаптической волны, остающейся после блокирования d-ТК, может быть реверсирована при потенциале — 90 мВ, что соответствует изменениям калцевого градиента, как и в случае плевральных нейронов; 4) оубаин сдвигает равновесный потенциал этой фазы так же, как это описано для плевральных нейронов. Это можно объяснить изменением  $K^+$  градиента.

Остающаяся волна позднего ТПСР, реверсировать которую оказалось невозможным, является двухфазной и, согласно Кихо и Ашеру (Kehoe, Ascher, 1970), подобна электротоническому двухфазному потенциалу, наблюдаемому в нервной системе *Aplysia* (Tauc, 1969; Waziri, 1969). Данный пункт нуждается в дальнейшем подтверждении.

На основании этих результатов можно заключить, что двухфазный ТПСР, описанный Пинскером и Кэнделом (Pinsker, Kandel, 1969) для нейрона L-2, подобен двухфазному синаптическому холинергическому ТПСР, описанному Кихо (Kehoe, 1967) для плевральных клеток. Данные, приведенные Пинскером и Кэнделом (Pinsker, Kandel, 1969), не дают оснований для предположения об активации электрогенного  $K^+/Na^+$  насоса холинергическим синаптическим механизмом.

Таким образом, к настоящему времени накопилось достаточно экспериментальных оснований для утверждения, что АХ является синаптическим передатчиком, участвующим во многих физиологических процессах, происходящих в нервных системах моллюсков. Показано, что АХ способен вызывать возбуждение, торможение, оказывать двойное тормозное и комбинированное возбуждающее—тормозящее действие. Рис. 13 суммирует наши современные представления о возможных синаптических действиях АХ, освобождаемого из холинергического интернейрона. Показано, что подобные холинергические интернейроны существуют в нервной системе *Aplysia californica*.

#### 5-ГИДРОКСИТРИПТАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ВОЗМОЖНЫЕ 5-ГИДРОКСИТРИПТАМИНОВЫЕ СИНАПСЫ В ГАНГЛИЯХ МОЛЛЮСКОВ

После того, как Тварог и Пейдж (Twarog, Page, 1953), а также Амин и соавторы (Amin et al., 1954) обнаружили серотонин или 5-гидрокситриптамин в мозге позвоночных, для выяснения физиологического значения этого вещества в нервной системе позвоночных различных типов и видов была проделана весьма внушительного объема работа. На разных этапах этой работы в экспериментах на позвоночных (Bogdanski et al., 1956; Brodie, Shore, 1957) и на беспозвоночных (Welsh, 1957) были получены доказательства того, что 5-НТ, возможно, является синаптическим передатчиком. Однако, несмотря на данные, полученные в экспериментах на различных нервных системах с применением всевозможных методов, все еще нельзя с достоверностью утверждать, что 5-НТ выполняет эту роль.

Существует много биохимических, физиологических и фармакологических требований, которым должно удовлетворять вещество, претендующее на роль синаптического передатчика (см.: Eccles, 1964; Gerschenfeld, 1966).

Изучая 5-НТ у беспозв...  
1960) обнаружили особен...  
аннелидов и моллюсков.  
*Venus mercenaria* они ус...  
на 1 г ткани. Меньшие ко...  
ганглиях брюхоногих мол...  
в. Ripplinger, 1963). Не...  
1.2. Cryptomphallus aspe...  
M. rolly, Welsh, 1964). П...  
амина в ганглиях. Дальш...  
гидротонические флюорес...  
плазме пейронов ганглие...  
детельствующее о такой не...  
но также в эксперимент...  
И давно были сделаны...  
5 НТ в ганглиях *Aplysia*...  
Cottrell, 1966; Cottrell, M...  
с мембранами эндоплазма...  
бы обнаружено явной связи...  
пузырьками, описанными...  
плазматическим ретикулу...  
полученными при субкле...  
в основном находится в...  
Whittaker, 1963; Ziehl...  
размеры нервной сист...  
расширения соединительн...  
находятся могут объясни...  
Существование в ганг...  
5-гидрокситриптамина...  
Whittaker и Мурхедом (Wel...  
1.2. Cottrell и Коттрелла (K...

Изучая 5-НТ у беспозв...  
1960) обнаружили особен...  
аннелидов и моллюсков.  
*Venus mercenaria* они ус...  
на 1 г ткани. Меньшие ко...  
ганглиях брюхоногих мол...  
в. Ripplinger, 1963). Не...  
1.2. Cryptomphallus aspe...  
M. rolly, Welsh, 1964). П...  
амина в ганглиях. Дальш...  
гидротонические флюорес...  
плазме пейронов ганглие...  
детельствующее о такой не...  
но также в эксперимент...  
И давно были сделаны...  
5 НТ в ганглиях *Aplysia*...  
Cottrell, 1966; Cottrell, M...  
с мембранами эндоплазма...  
бы обнаружено явной связи...  
пузырьками, описанными...  
плазматическим ретикулу...  
полученными при субкле...  
в основном находится в...  
Whittaker, 1963; Ziehl...  
размеры нервной сист...  
расширения соединительн...  
находятся могут объясни...  
Существование в ганг...  
5-гидрокситриптамина...  
Whittaker и Мурхедом (Wel...  
1.2. Cottrell и Коттрелла (K...



Значительная часть основных требований, предъявляемых к 5-НТ как к синаптическому передатчику, была удовлетворена в ходе этих исследований, и ниже будут проанализированы трудности, связанные с получением дополнительных данных для окончательного доказательства такой его роли. По-видимому, 5-НТ является передатчиком, вызывающим синаптическое возбуждение у так называемых нейронов CILDA улитки (см. ниже). Поэтому такие синапсы могут оказать существенную помощь в создании подходящей модели для анализа механизмов, связанных с действием 5-НТ как передатчика. Эксперименты, описанные ниже, проводились на центральных нервных ганглиях *Aplysia* и улитки, изолированных в специальных камерах и погруженных в соответствующий солевой раствор. 5-НТ апплицировался (кроме специально оговоренных случаев) при помощи понофореза (Nastuk, 1953; Del Castillo, Katz, 1955) как катион из микропипетки, наполненной водным раствором 0.15 М 5-НТ-креатининсульфата при значении  $pH=3.2$ . Когда для понофоретического введения применялись двойные микропипетки, один из капилляров заполнялся водным 1 М раствором бромида ацетилхолина. Блокирующие агенты растворялись в солевом растворе и использовались для перфузии препарата. Эксперименты проводились при температурах 20—24° С. (Дальнейшие подробности см.: Gerschenfeld, Stefani, 1966).

#### Биохимические данные

Изучая 5-НТ у беспозвоночных, Уэлш и Мурхед (Welsh, Moorehead, 1960) обнаружили особенно высокую концентрацию амина в ганглиях аннелидов и моллюсков. Например, у пластинчатожаберного моллюска *Venus mercenaria* они установили концентрацию 5-НТ, равную 40 мкг на 1 г ткани. Меньшие количества 5-НТ были выявлены в центральных ганглиях брюхоногих моллюсков, — таких, как *Helix pomatia* (Cardot a. Ripplinger, 1963), *Helix aspersa*, *Cryptomphallus* (Kerkut, Cottrell, 1963), *Cryptomphallus aspersa*, — и у многих видов морских брюхоногих (Mirolli, Welsh, 1964). При этом возникает проблема местонахождения амина в ганглии. Даль и соавторы (Dahl et al., 1962, 1966), используя гистохимические флюоресцентные методы, доказали наличие 5-НТ в цитоплазме нейронов ганглиев моллюсков. Косвенное доказательство, свидетельствующее о такой нейронной локализации амина, может быть получено также в экспериментах с резерпинизацией (см. ниже).

Недавно были сделаны попытки установить субклеточную локализацию 5-НТ в ганглиях *Anodonta* (Zs.-Nagy et al., 1965) и *Mercenaria* (Cottrell, 1966; Cottrell, Maser, 1967). У *Anodonta* 5-НТ очевидно связан с мембранами эндоплазматического ретикулума, тогда как у *Mercenaria* не обнаружено явной связи 5-НТ ни с различными осмофильными темными пузырьками, описанными в моллюсках (Amoroso et al., 1964), ни с эндоплазматическим ретикуломом. Эти результаты расходятся с данными, полученными при субклеточном анализе мозга позвоночных, где 5-НТ в основном находится в изолированных нервных окончаниях (Michaelson, Whittaker, 1963; Zieher, De Robertis, 1963; Maynert et al., 1964). Малые размеры нервной системы моллюсков и необходимость чрезмерного растирания соединительнотканной оболочки ганглия для получения гомогената могут объяснить трудности, связанные с определением местонахождения амина.

Существование в ганглиях моллюсков ферментов, способных декарбоксилировать 5-гидрокситриптофан в 5-НТ, было впервые установлено Уэлшем и Мурхедом (Welsh, Moorehead, 1959) у *Busysca* и *Venus*. Работы Керкута и Коттрелла (Kerkut, Cottrell, 1963) на *Helix aspersa* и Кардо



(Cardot, 1963) на *Helix pomatia* доказали наличие 5-НТ-декарбоксилазы в нервных системах этих видов моллюсков.

Проблема существования фермента, способного инактивировать 5-НТ, до сих пор полностью не выяснена и будет подробно проанализирована ниже. Монаминоксидазы были обнаружены Кардо (Cardot, 1964) в нервных ганглиях *Helix pomatia*, но дальнейшие исследования этого автора (Cardot, 1965) показали, что этот фермент не действует на субстрат 5-НТ.

Недавно Коттрелл и Осборн (Cottrell, Osborne, 1970) сообщили, что гигантский нейрон метадеребрального ганглия улитки *Helix pomatia* (GNMG) содержит 5-НТ. Этот нейрон, возможно, имеет синаптический контакт с другим нейроном в буккальном ганглии, который деполяризуется и возбуждается низкими концентрациями 5-НТ. Прямая стимуляция GNMG вызывала ВПСР в нейроне буккального ганглия, который либо блокировался, либо усиливался ЛСД-25 (Cottrell, 1966, 1970a, 1970b).

### Физиологические и фармакологические данные

Обзор результатов ионофоретического воздействия 5-НТ на мембрану нейронов *Cryptomphallus* показал, что только некоторые клетки отвечают на воздействие 5-НТ. Дальнейший анализ синаптического входа чувствительных к 5-НТ клеток показал, что нейроны, имеющие 5-НТ-рецепторы, принадлежат к группе нейронов, названной для удобства CILDA, — клетки с торможением большой длительности (Gerschenfeld, Tauc, 1964). Как у *Cryptomphallus*, так и у *Aplysia* эти нейроны имеют сложный синаптический вход, который дает начало, во-первых, возбуждающим синаптическим потенциалам, которые, согласно последним данным, вызываются по меньшей мере двумя различными передатчиками — холинергическим и нехо-

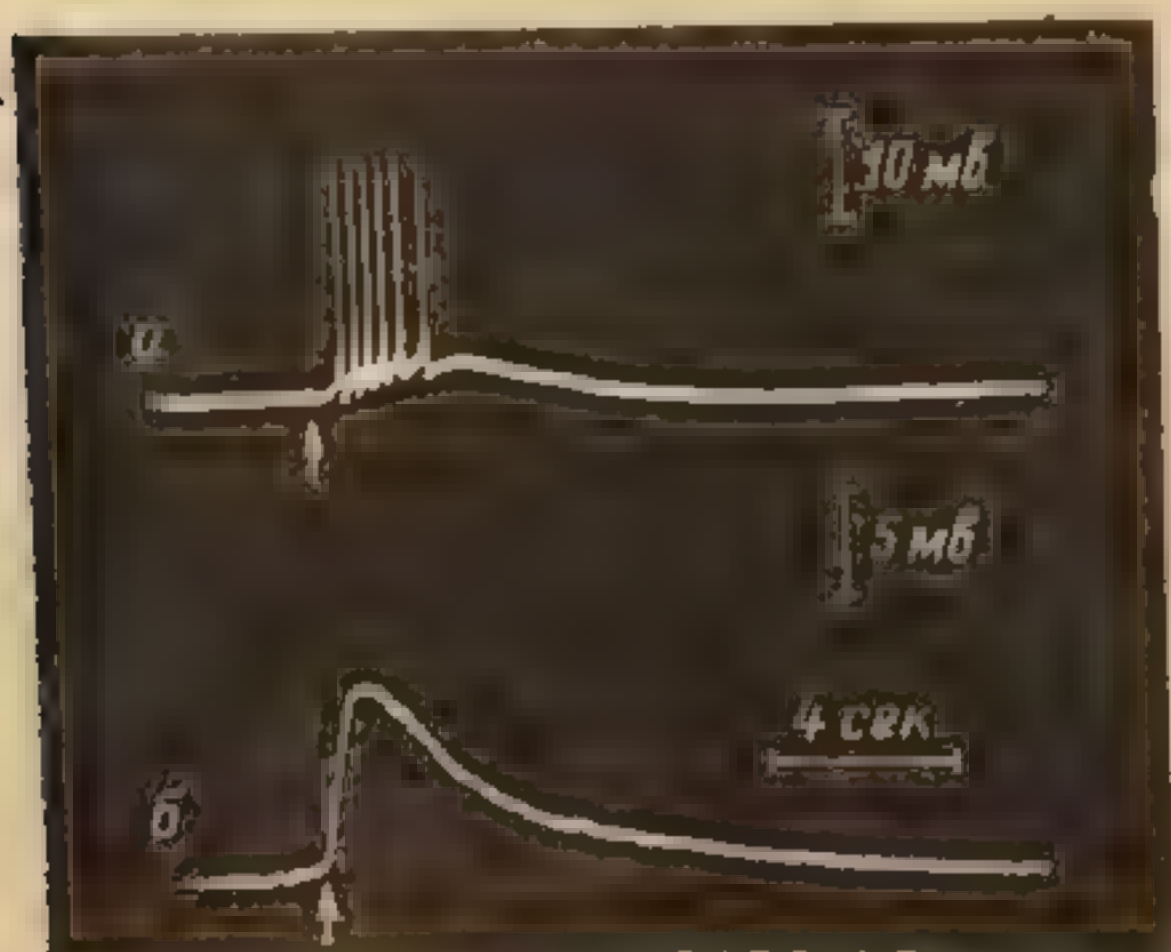


Рис. 14. Влияние ионофоретического воздействия 5-НТ (стрелки) на нейроны CILDA улитки (Gerschenfeld, Stefani, 1966).

а — при потенциале покоя ( $-47$  мв); б — после искусственной гиперполяризации клетки до уровня  $-80$  мв для исключения генерирования спайка. Тон инъекции:  $5 \times 10^{-3}$  а в течение 500 мсек.

линергическим (Gerschenfeld et al., 1967; Stefani, Gerschenfeld, 1969), — и, во-вторых, специфической продолжительной волне гиперполяризации, которую Тауц (Tauc, 1958) первым назвал «торможением большой длительности». Как у *Aplysia*, так и у улитки эти клетки проявляют и другие важные свойства, например «аномальное» выпрямление (Gerschenfeld, Stefani, 1966) и пресинаптическое торможение (Tauc, 1965). Клетки CILDA расположены в определенных местах, как у абдоминального ганглия висцеральной ганглиальной массы *Cryptomphallus* (Стефани и Гершенфельд, неопубликованные данные), 5-НТ деполяризовал и возбуждал нейроны CILDA. На рис. 14 показан типичный ответ нейрона CILDA с двумя внутриклеточными микроэлектродами на ионофоретическую аппликацию из внеклеточной микропипетки, заполненной 0.15 М 5-НТ-креатинсульфатом, при оптическом контроле. При потенциале покоя мембраны, равном 47 мв, ионофоретическое воздействие 5-НТ вызывало деполяризацию, сопровождающуюся серией потенциалов действия (рис. 14, а). Когда клетка была искусственно гиперполяризована до  $-80$  мв (рис. 14, б),



воздействие 5-НТ вызывало деполяризацию (5-НТ-потенциал) с крутой восходящей фазой, за которой следовало сравнительно медленное возвращение к начальному уровню потенциала. Рецепторы, связанные с этой деполяризацией, названы 5-НТ-А-рецепторами.

А. Расположение 5-НТ-А-рецепторов. Используя подходящее решение уравнения диффузии (Carslaw, Jaeger, 1959; Del Castillo, Katz, 1955), можно расчетным путем приблизительно определить место, где вещество действует на поверхность клетки, а также мгновенную концентрацию агониста на уровне рецептора. В таких экспериментах один микроэлектрод вводился в клетку для регистрации, а двойная микропипетка, один из капилляров которой был заполнен АХ, а другой 5-НТ, использовался для непосредственного воздействия этими веществами на мембрану нейронов CILDA.

Микропипетки предварительно фиксировались в положении, когда расстояние от кончика одиночного микроэлектрода до кончика двойного микроэлектрода составляло 10 мкм. Обе пипетки вначале вводились в клетку, и через инжектирующие микропипетки пропускались тестирующие деполяризующие прямоугольные импульсы. Это делалось для того, чтобы убедиться во внутриклеточном

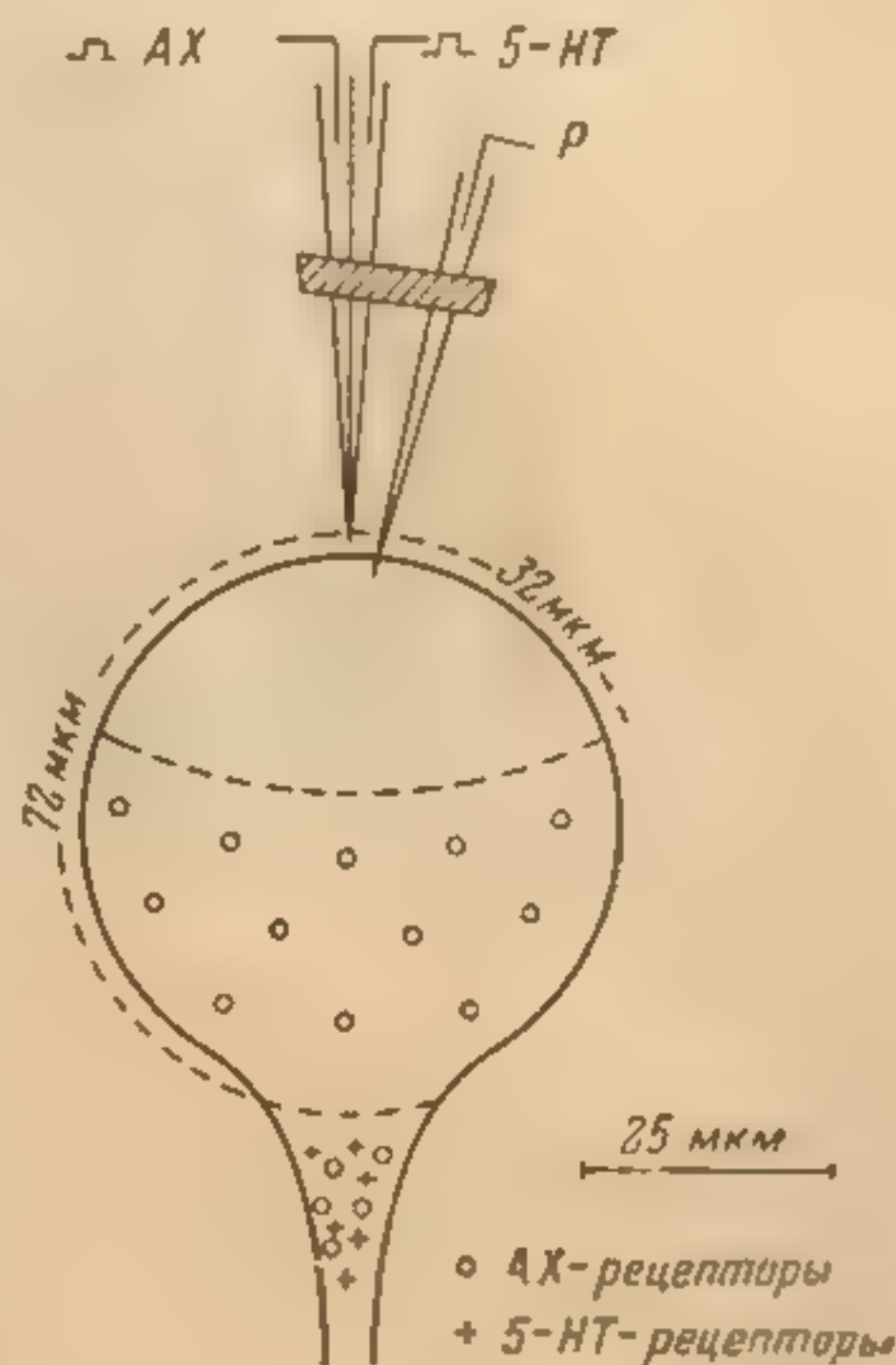


Рис. 15. Диаграмма возможного распределения АХ- и 5-НТ-рецепторов на поверхности нейронов CILDA (приблизительный диаметр 50 мкм). «Шапка» сомы лишена рецепторов; АХ-рецепторы появляются на расстоянии 32 мкм от точки инъекции, 5-НТ-рецепторы появляются у аксонного холмика и за ним на расстоянии 72 мкм от точки инъекции (Stefani, Gerschenfeld, неопубликованные данные).

расположении микроэлектродов. Сразу же после этого двойной микроэлектрод извлекался из клетки, и АХ и 5-НТ апплицировались к наружной стороне мембраны.

Когда вещество мгновенно выделяется из точечного источника в однородной среде, мгновенная концентрация в точке на расстоянии  $r$  от источника выразится уравнением (Del Castillo, Katz, 1955; Carslaw, Jaeger, 1959)

$$C = \frac{Q}{(\pi D T)^{1/2}} \cdot \exp\left(-\frac{r^2}{4DT}\right), \quad (1)$$

где  $C$  — максимальная концентрация,  $Q$  — количество выделившегося вещества,  $D$  — коэффициент диффузии этого вещества и  $T$  — время до максимума ответа. При «мгновенных» ионофоретических аппликациях (длительность тока инъекции 10 мсек.)  $r$  равно расстоянию от кончика инжектирующей микропипетки до рецепторов и может быть вычислено из следующего уравнения (Del Castillo, Katz, 1955):

$$r^2 = 6DT. \quad (2)$$

Для нейрона (приблизительно 50 мкм в диаметре) можно вычислить, что  $r_{\text{АХ}} = 32$  мкм,  $r_{\text{5-НТ}} = 72$  мкм.

Кончики инжектирующих пипеток были расположены в одном и том же месте и на малом расстоянии от мембраны, поскольку они находились не далее 10 мкм внутриклеточного микроэлектрода. Несмотря на это, величины, полученные из уравнения (2), указывают на неравномерное



распределение рецепторов обоих типов на поверхности клетки. Рис. 15 обобщает возможное распределение рецепторов в клетках CILDA. Оказывается, что соматическая «шапка» лишена как АХ-рецепторов, так и 5-НТ-А-рецепторов, но на остальной поверхности, вероятно, имеются АХ-рецепторы, которые вначале появляются на расстоянии приблизительно 32 мкм от теоретического полюса, перед которым расположены инъецирующие пипетки. 5-НТ-А-рецепторы локализованы на аксонном холмике и, возможно, за ним (на расстоянии в 72 мкм от точки инъекции). В этом эксперименте нельзя было проверить существование градиента рецепторов.

Следует помнить, что у таких униполярных клеток синапсы расположены на уровне аксона, за аксонным холмиком (Gerschenfeld, 1963).

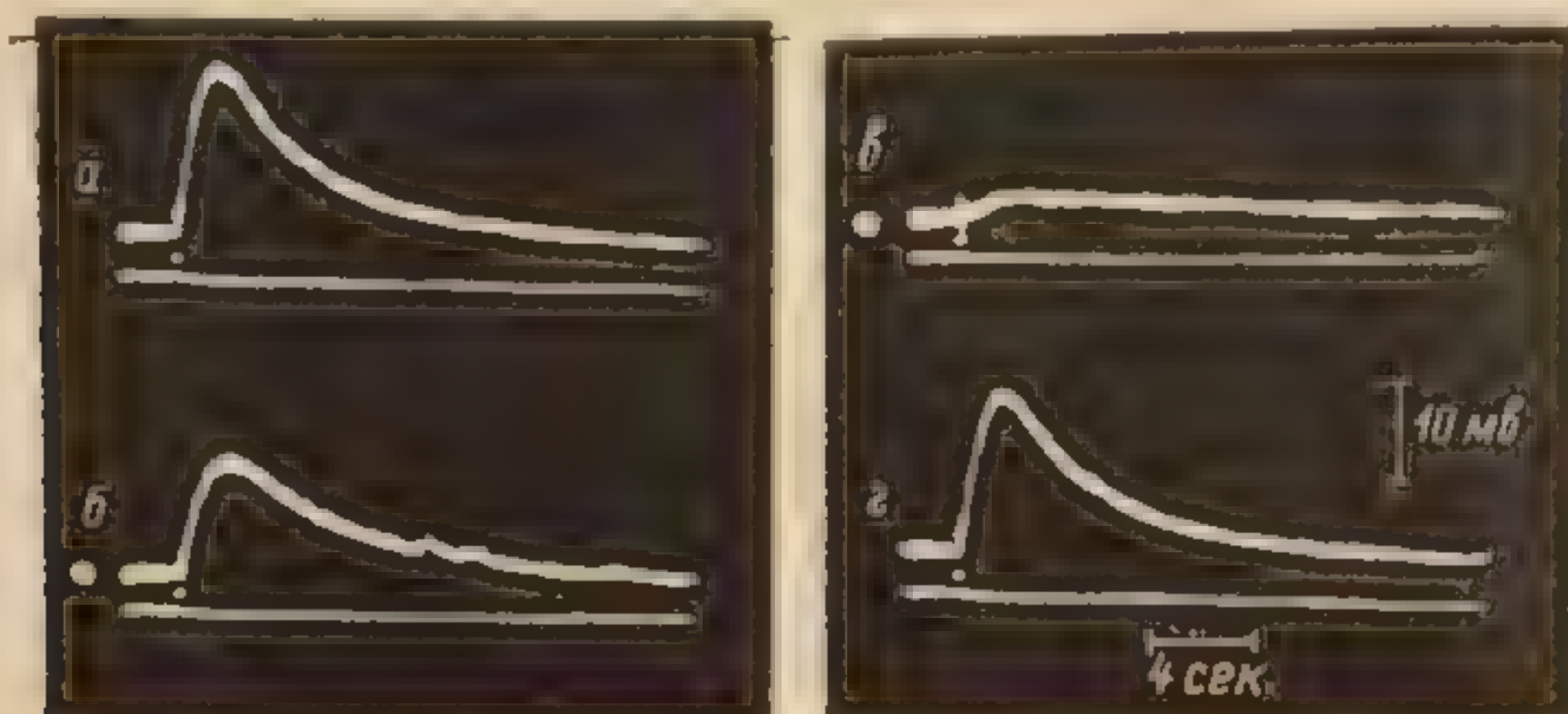


Рис. 16. Ответ нейрона CILDA на ионофоретическое воздействие 5-НТ. (Stefani, Gerschenfeld, неопубликованные данные).

а — клетка, омываемая нормальным раствором, искусственно гиперполяризовалась до  $-80$  мВ (нижняя линия — ток инъекции); б — ответ на то же воздействие 5-НТ, когда клетка находилась в растворе, где отсутствовали ионы  $\text{Cl}^-$  ( $\text{Cl}^-$  заменен на  $\text{SO}_4^{2-}$ ); в — концентрация иона  $\text{Na}^+$  в бесхлорном растворе снижалась от  $130$  мМ до  $32$  мМ (следует отметить заметное уменьшение ответа на 5-НТ); г — после короткой промывки нормальным раствором 5-НТ ответ снова приобретает нормальную амплитуду.

Решая уравнение (1), можно вычислить максимальную концентрацию 5-НТ и АХ вблизи соответствующих рецепторов. Было определено, что концентрации 5-НТ, равные  $4 \div 8 \times 10^{-9}$  М, вызывали деполяризацию величиной  $2 \div 4$  мВ в клетках, предварительно гиперполяризованных до уровня  $-80 \div -85$  мВ. Сходные деполяризации наблюдались при мгновенных концентрациях порядка  $10^{-8}$  М АХ (Gerschenfeld, Stefani, 1966). Такие величины представляются совместимыми с требованиями, которым должны удовлетворять эти соединения, выполняя функции передатчика для нейронов.

Б. Изменения проводимости, связанные с 5-НТ-А-рецепторами. Существует общепринятое мнение, что поскольку вещество является синаптическим передатчиком, то оно должно изменять проводимость мембраны постсинаптической клетки нейронов CILDA, не влияя на клетки других типов, составляющих ганглии (Gerschenfeld, Stefani, 1965). Был предпринят тщательный анализ этого эффекта, принимая во внимание вышеупомянутое «аномальное» выпрямление, свойственное нейронам CILDA. Заметное уменьшение входного сопротивления мембраны под действием 5-НТ подтвердилось (Gerschenfeld, Stefani, 1966). В более поздних экспериментах (Stefani, Gerschenfeld, 1969) установлено, что деполяризации, вызываемые как АХ, так и 5-НТ у нейронов CILDA, имеют равновесный потенциал около нулевого уровня потенциала. Дальнейший анализ подтвердил также, что



АХ-потенциалы в нейронах CILDA улитки являются следствием изменения мембранной проницаемости для ионов  $\text{Na}^+$  (Chiarandini et al., 1967). Указания на подобный механизм генерирования были обнаружены и в случае деполяризации под влиянием 5-НТ (Стефани и Гершенфельд, неопубликованные данные).

Рис. 16 иллюстрирует серию экспериментов по выяснению ионных механизмов воздействия 5-НТ на нейроны CILDA. Нейрон был искусственно гиперполяризован до  $-80$  мВ, затем была проведена серия ионофоретических аппликаций на клетку 5-НТ.

Рис. 16, а соответствует контрольному воздействию на клетку, омываемую нормальным солевым раствором. На рис. 16, б ответ на воздействие 5-НТ на ту же клетку немного уменьшился по амплитуде после полной замены содержащихся в растворе ионов  $\text{Cl}^-$  на ионы  $\text{SO}_4^{--}$ . Затем, когда содержание  $\text{Na}^+$  в бесхлорном растворе снижалось до  $32$  мМ (25% нормального содержания  $\text{Na}^+$ ), ответ на воздействие 5-НТ почти полностью исчезал (рис. 16, в). Этот эффект был обратим, и начальный ответ восстанавливался после непродолжительной промывки ганглия, как и в случае воздействия АХ на клетки CILDA (Chiarandini et al., 1967). Полное удаление из раствора  $\text{Cl}^-$  не влияло на равновесный потенциал ответов на воздействие 5-НТ (Стефани и Гершенфельд, неопубликованные данные). Уменьшение амплитуды 5-НТ-потенциала при замене  $\text{Cl}^-$  на ионы  $\text{SO}_4^{--}$  возникало, очевидно, благодаря уменьшению концентрации ионов  $\text{Ca}^{++}$  в среде. На основании этого факта можно сделать вывод, что 5-НТ деполяризовал нейроны CILDA, увеличивая проницаемость мембраны для ионов  $\text{Na}^+$ . Участие  $\text{K}^+$  не может быть исключено в случае АХ-ответов нейронов CILDA (Chiarandini et al., 1967). Это также относится и к воздействию 5-НТ на те же клетки.

В. 5 - Н Т - В - рецепторы: локализация, ионные механизмы. На рис. 17 показана гиперполяризация, вызванная действием 5-НТ на одну из клеток группы нейронов, расположенных в правом паллиальном ганглии. Эти нейроны являются D-нейронами (Tauc, Cerschenfeld, 1962), они отличаются низким потенциалом покоя (от  $-35$  до  $-40$  мВ) и регулярными потенциалами действия. Для того чтобы вызвать торможение, необходимы были достаточно длинные (800—1000 мсек.) и интенсивные ( $5 \times 10^{-7}$  а) ионофоретические токи, — возможно, причиной этому была удаленность рецепторов от сомы. Замена  $\text{Cl}^-$  в растворе на сульфатные ионы не затрагивала ни полярности, ни временного хода гиперполяризации (рис. 17, А—В).

Пропусканием входящего тока через один из внутриклеточных электродов клетка гиперполяризовалась до  $-90$  мВ или больше (рис. 17, Г, правый столбец). В этих условиях наблюдалось уменьшение гиперполяризации, вызванной 5-НТ, но извращение эффекта отсутствовало. Когда наружная концентрация  $\text{K}^+$  увеличивалась в три раза (от  $5$  до  $15$  мМ), извращение эффекта происходило при уровне около  $-50$  мВ. Факторами, которые, очевидно, препятствовали появлению реверсии ответа на воздействие 5-НТ в нормальном растворе, были, во-первых, «аномальное» выпрямление мембраны нейрона ниже  $-75$  мВ и, во-вторых, удаленность области рецепторов от сомы, т. е. от области, через которую протекал гиперполяризующий ток.

Увеличение внешней концентрации  $\text{K}^+$  скорее всего вызывало сдвиг равновесного потенциала ( $E_{\text{K}}$ ) гиперполяризации, вызванной 5-НТ до уровня, где на мембранный потенциал не влияло выпрямление. Поэтому можно заключить, что 5-НТ тормозил нейроны CILDA, вызывая избирательное увеличение проницаемости для  $\text{K}^+$  и появление потока  $\text{K}^+$  изнутри клетки наружу. Поскольку 5-НТ действовал, вероятно, на участок мембраны, расположенный на некотором расстоянии от сомы, то



он мог бы вызывать активацию интернейронов и освобождение передатчика из нервных окончаний.

Эта возможность была исключена как удалением всех ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$  из раствора, что, как известно, подавляет потенциалы действия в нейронах улитки, так и удалением из раствора всех ионов  $\text{Ca}^{++}$  и повышением в пять раз концентрации ионов  $\text{Mg}^{++}$ , что подавляет выделение передатчика. Ни одна из этих процедур не повлекла за собой изменений в гиперполяризации, вызванной 5-НТ. Рецепторы, участвующие в этом зависящем от  $\text{K}^+$  торможении, обозначены как 5-НТ-В-рецепторы.

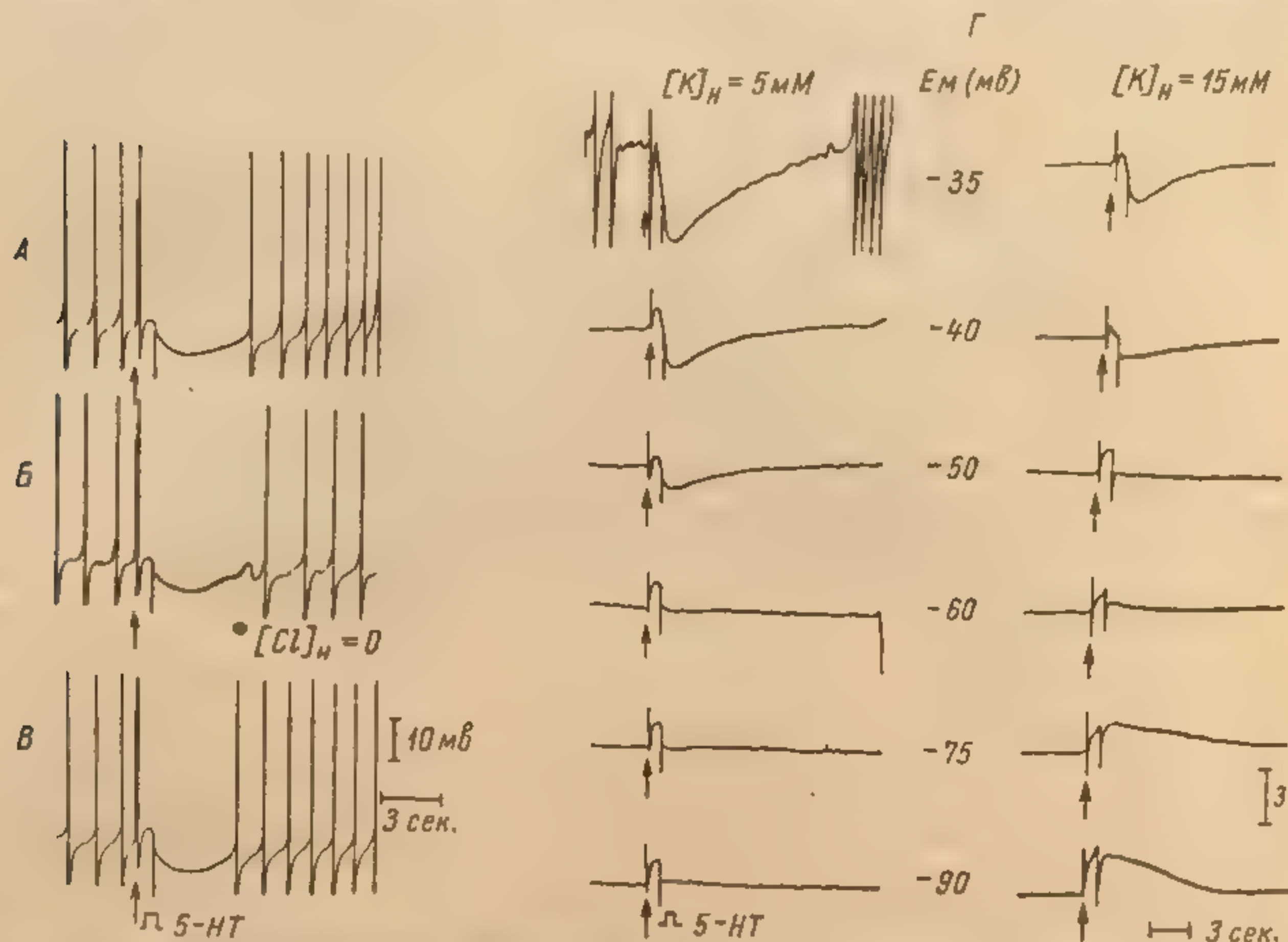


Рис. 17. Влияние изменений содержания ионов в омывающем клетку растворе на гиперполяризацию, вызванную 5-НТ у нейронов правой паллиальной группы.

А — контрольная ионофоретическая аппликация ( $5 \times 10^{-7}$  а, 1000 мсек.); Б — та же аппликация в бесхлорном растворе; В — новый контроль после промывки в нормальном растворе; Г: левый столбец — входящий ток. Мембранный потенциал другой клетки, находящейся в нормальном растворе, смещался до значений, указанных цифрами. Амплитуда гиперполяризации, вызванной 5-НТ, уменьшается, но извращение эффекта отсутствует. Правый столбец — наружная концентрация ионов  $\text{K}^+$  увеличена в три раза, на уровне  $-50$  мв наблюдалась реверсия эффекта.

**Г. 5-НТ-С-рецепторы.** Вторую группу нейронов, которая тормозилась 5-НТ, составляли Н-нейроны, расположенные в левом паллиальном ганглии (Taus, Gerschenfeld, 1962). Гиперполяризация, вызываемая 5-НТ в этих клетках, легко извращалась (табл. 1) при помощи искусственного смещения мембранного потенциала ниже  $-60$  мв. Средний равновесный потенциал, равный  $56.1$  мв, был измерен у восьми нейронов.

Замена  $\text{Cl}^-$  в растворе сульфатными ионами вызывала реверсию ответа на воздействие 5-НТ, и равновесный потенциал эффекта смещался к уровню приблизительно в  $-2$  мв (табл. 1). Изменения в наружной концентрации  $\text{K}^+$  заметно не влияли на контрольный равновесный потенциал (табл. 1).

Таким образом, при этом втором типе торможения 5-НТ избирательно увеличивал проницаемость мембраны для  $\text{Cl}^-$ , вызывая их выход в клетку. Рецепторы, связанные с этим зависимым от  $\text{Cl}^-$  торможением, названы 5-НТ-С-рецепторами.

**Д. Фармакологический анализ 5-НТ-рецепторов.** В тонкой кишке морской свинки Гэддам и Пикарелли (Gaddum,



Таблица 1

Влияние изменения наружной концентрации ионов  $\text{Cl}^-$  или  $\text{K}^+$  на равновесный потенциал ответов нейронов левой паллиальной группы ганглиев на воздействие 5-HT (С-рецепторы), мВ

Контроль — нормальный раствор	0 мМ $\text{Cl}^-$	15 мМ $\text{K}^+$
-55	0	-55
-53	-8	-53
-54	-2	-56
-56	-2	-56
-59	-2	-54
-58	0	-57
-56	-6	-55
-58	-1	-52
$(-56.1 \pm 0.7)$	$(-2.3 \pm 1.0)^*$	$(-54.7 \pm 0.6)^{**}$

Примечание. Числа в скобках — средние значения  $\pm$  абсолютные погрешности.

\* — среднее отклонение этого значения от контрольного в нормальном растворе статистически значимо ( $p < 0.001$ ).

\*\* — статистически незначимо ( $p > 0.05$ ).

(ЛСД-25) и ее производными, и Н-рецепторы, расположенные в нервных компонентах, которые блокируются морфием, но не ЛСД-25. На нейронах CILDA было обнаружено, что 5-HT-A-рецепторы блокируются и ЛСД-25 и морфием (Gerschenfeld, Stefani, 1965). Дальнейший анализ результатов этих экспериментов показал, что блокирующее действие морфия было неконкурентного типа, тогда как действие BOL-148 (бромпроизводное ЛСД) было, очевидно, конкурентного типа. Триптамин, гидрохлорид ципрогептадина и дибенамин также блокировали 5-HT-A-рецепторы; блокирование, вызванное двумя последними веществами, было необратимым даже при низких концентрациях (Gerschenfeld, Stefani, 1966). Поскольку недавно было показано, что синаптическое возбуждение нейронов CILDA у *Aplysia*, возможно, вызывается по меньшей мере двумя передатчиками, один из которых, очевидно, АХ (Gerschenfeld et al., 1967), возникала необходимость различать АХ- и 5-HT-A-рецепторы, применяя специфические блокирующие агенты. У *Cryptomphallus* (Gerschenfeld, Stefani, 1967) было обнаружено, что d-TK и BOL-148 блокируют оба типа рецепторов с одинаковой интенсивностью. Однако временной ход их действия был различен, — как d-TK, так и BOL-148 блокировали АХ-ответ быстрее, чем 5-HT-ответ. С другой стороны, сульфат атропина также блокировал оба типа рецепторов, но было показано, что если его действие на 5-HT-A-рецепторы было неконкурентным, то блокада АХ-рецепторов была, возможно, конкурентного типа (Gerschenfeld, Stefani, 1966).

Однако тщательный анализ и подбор различных веществ и концентраций показали, что бромид гексаметония в концентрациях до  $10^{-5}$  г/мл быстро блокировал ответы нейронов CILDA на воздействие АХ, не влияя на ответы, вызванные 5-HT, даже после продолжительного воздействия на клетку блокирующего агента (Gerschenfeld, Stefani, 1967).

С другой стороны, существует возможность специфически заблокировать 5-HT-A-рецепторы нейронов CILDA, пропуская раствор ЛСД-25/ $10^{-4}$  г/мл, оставляя без изменения ответ на воздействие АХ

Таблица 2

Фармакологическое воздействие различных веществ на нейроны улитки

Фармакологические вещества	5-HT-A-рецептор	5-HT-B-рецептор	5-HT-C-рецептор
	возбуждение	торможение	торможение
	соответствующие ионные проницаемости		
	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Cl}^-$
d-TK	Б	0	Б
Простигмин	0	0	Б
ЛСД-25	Б	Б	Б
Триптамин	Б	Б	Б
5-HT	Б	Б	Б

Примечание. Б — блокирует; 0 — нет эффекта.

Picarelli, 1957) описали два основных 5-HT-рецептора, которые различались при помощи двух блокирующих агентов: D-рецепторы висцеральных гладких мышц, которые блокируются диэтиламидом лизергиновой кислоты



у той же клетки (Gerschenfeld, Stefani, 1967). Аналогичные явления были обнаружены в экспериментах с растворами триптамина и самого 5-НТ в концентрациях до  $10^{-5}$  г/мл. Этот последний эффект, очевидно, объяснялся десенситизацией рецепторов (Gerschenfeld, Stefani, 1966).

На рис. 18 показано селективное блокирование 5-НТ-А-рецепторов при помощи ЛСД-25 без воздействия на АХ-рецепторы. На 5-НТ-В-рецепторы

не действовали высокие концентрации d-ТК (даже  $10^{-3}$  г/мл), но они блокировались ЛСД-25, триптамиином и 5-НТ в концентрации ниже  $10^{-5}$  г/мл.

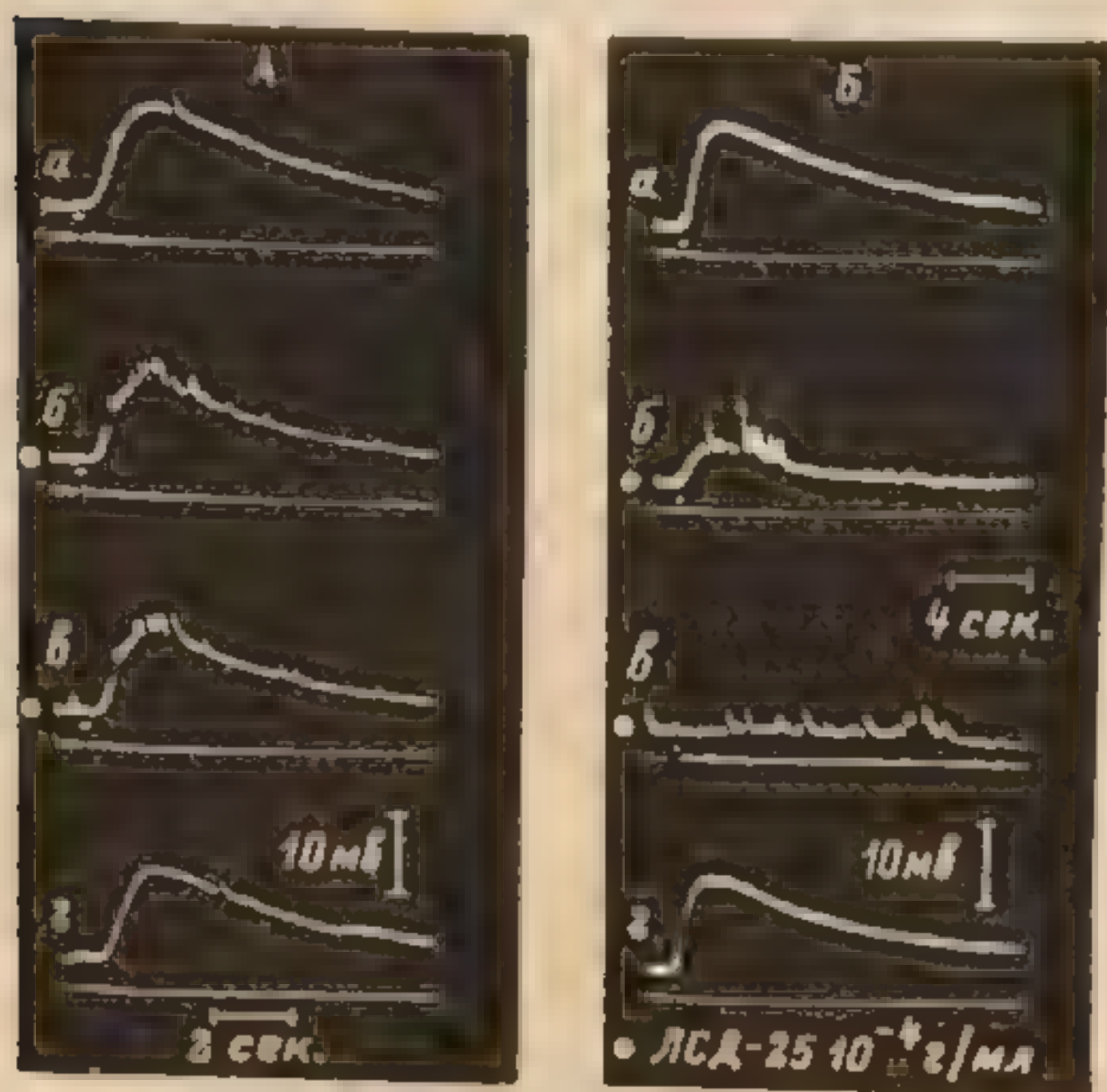


Рис. 18. Нейрон CILDA (гиперполяризован до  $-80$  мв). (Gerschenfeld, Stefani, 1967).

А — серии ионофоретических аппликаций АХ. Контрольный АХ-потенциал (а) и АХ-потенциал после промывки (б) не подвержен влиянию раствора ЛСД-25 в концентрации  $10^{-4}$  г/мл (б, в). Б — контрольный 5-НТ-потенциал (а) уменьшался (б, в) при погружении в раствор ЛСД-25. Этот эффект был обратим, начальный 5-НТ-ответ восстанавливался после промывки (г). Следует отметить появление спонтанных ВПСИ, возникающих благодаря воздействию ЛСД на другие интернейроны.

С другой стороны, 5-НТ-С-рецепторы, как и 5-НТ-А-рецепторы, легко блокировались низкими концентрациями d-ТК, но простигмин ( $10^{-6}$  г/мл), который не влиял ни на 5-НТ-А-, ни на 5-НТ-рецепторы, хорошо блокировал 5-НТ-С-рецепторы. 5-НТ-С-рецепторы блокировались также ЛСД-25, триптамиином и самим 5-НТ в концентрациях  $10^{-5}$  г/мл.

Табл. 2 обобщает фармакологические свойства рецепторов, связанных с известными возбуждающими и тормозными воздействиями 5-НТ на нейроны улитки.

#### Эксперименты, связанные с ролью 5-НТ как передатчика возбуждения в нейронах улитки

А. Анализ возбуждающего синаптического входа нейронов. Было обнаружено, что ортодромное стимулирование различных афферентов нейронов CILDA в висцеральном ганглии Cryptomphallus вызывает два различных типа ВПСИ, легко различимых по их назван «быстрым» ВПСИ, продолжался 200—300 мсек., время достижения максимума составляло 30—60 мсек., а постоянная времени спада была равна 50—100 мсек. ВПСИ второго типа, зарегистрированные в нейронах CILDA, были названы «медленными» ВПСИ, поскольку они продолжались

Таблица 3  
Временной ход ВПСИ CILDA нейронов улитки

Тип ВПСИ	Продолжительность, мсек.	Время достижения максимума, мсек.	Постоянная времени спада
Быстрый . . . . .	200—300	30—60	50—100
Медленный . . . . .	800—2000	250—500	600—1000



800—2000 мсек. Время достижения максимума равнялось 250—500 мсек., постоянная времени спада составляла 600—1000 мсек.

Табл. 3 обобщает константы обоих типов ВПСР.

Как медленный, так и быстрый ВПСР были единичными по характеру, т. е. они появлялись или исчезали по принципу «все или ничего», когда стимулирующий ток изменялся в пределах пороговых значений. В некоторых случаях быстрый ВПСР был, возможно, моносинаптическим, судя по критерию, установленному для препаратов моллюсков (Kandel, Taub, 1965).

Б. Фармакологическое изучение медленных и быстрых ВПСР нейронов CILDA. Сравнительный фармакологический анализ обоих типов ВПСР был очень плодотворным (Gerschenfeld, Stefani, 1968). Оказалось, что быстрый ВПСР можно быстро заблокировать гексаметонием ( $10^{-5}$  г/мл) (рис. 19, А, б—г), который не влияет на медленный ВПСР даже при длительном воздействии (рис. 19, Б, а—д). Это блокирование быстрого ВПСР гексаметонием было обратимым, и начальная амплитуда ВПСР восстанавливалась после короткой промывки препарата (рис. 19, А, д). С другой стороны, медленный ВПСР обратимо блокировался ЛСД-25 ( $10^{-4}$  г/мл) (рис. 20, А, б, в), триптамином ( $10^{-5}$  г/мл) и самим 5-НТ ( $10^{-5}$  г/мл). Эти вещества не влияли ни на амплитуду, ни на временной ход быстрого ВПСР (см., например, отсутствие влияния ЛСД-25 на быстрый ВПСР на рис. 20, Б, б).

Более того, вышеупомянутые вещества в применяемых концентрациях не изменяли скорость проведения в стимулируемых нервах, а также не влияли неспецифически на входное мембранное сопротивление нейронов.

Из этих фактов следует вывод о совпадении между влиянием блокирующих агентов на АХ и на быстрый ВПСР, с одной стороны, и на 5-НТ-А-ответ и медленный ВПСР, с другой стороны, в одних и тех же клетках CILDA. Таким образом, рецепторы для естественного передатчика, ответственные за быстрый ВПСР, проявляют фармакологические свойства, сходные с АХ-рецепторами, тогда как рецепторы для естественного передатчика, вызывающие медленные ВПСР, имеют свойства, сходные с 5-НТ-А-рецепторами.

Критика этого вывода связана с тем, что вещества, блокирующие медленные ВПСР, могут влиять на аккумуляцию или освобождение передатчика из пресинаптического окончания и, таким образом, вызывать наблюдаемые изменения в амплитуде медленного ВПСР. Очень трудно исключить это возражение экспериментальным путем; но влияние этих веществ на пресинаптическом уровне будет также означать, что 5-НТ принимает участие в возникновении медленного ВПСР. Результаты этих экспериментов подтверждают также предыдущие наблюдения на *Aplysia*, относящиеся к существованию двух различных передатчиков, вызывающих возбуждение нейронов CILDA (Gerschenfeld et al., 1957).

#### Данные о выделении 5-НТ нервной системой улитки

А. Освобождение резерпином. После работ Леви (Loewi, 1921), Дале и соавторов (Dale et al., 1936) возможность собрать передатчик либо во время выполнения им своей функции, либо во время стимуляции составляла важный критерий при его идентификации. Этот критерий трудно удовлетворить, особенно если речь идет о синапсах, расположенных в сложных нейронах; но при успешном его применении он является очень сильным аргументом (Otsuka et al., 1966). Ниже будут проанализированы некоторые данные в этом направлении, полученные на центральных нейронах моллюска. Данные о существовании 5-НТ в ганглии уже анализировались.







Эксперименты, приведенные выше, соответствуют результатам, полученным на *Cryptomphallus* Зигером (Zieher; см.: Gerschenfeld, Stefani, 1968). В начальных сериях экспериментов изучалось влияние резерпина на содержание 5-НТ в центральном нервном ганглии. 5-НТ идентифицировался с использованием полоски желудка крысы по методу Вэйна (Vane, 1957). Резерпин инъецировался под мантию улитки. Использовались три различных дозы — 25, 50, 100 мг/кг — и через 24 часа проводился анализ на содержание амина. Значительное расщепление 5-НТ, достигающее 85.5% нормального содержания, вызывалось дозами в 100 мг/кг. Эти результаты подтверждают предыдущие исследования Миролли и Уэлша (Mirolli, Welsh, 1964), тщательно проанализировавших влияние различных доз резерпина на содержание 5-НТ в ганглии и на поведение различных морских моллюсков.

Б. Выделение 5-НТ из центральной нервной системы путем стимуляции нервов. Цайхер провел ряд экспериментов (Zieher, неопубликованные данные), которые показали, что 5-НТ может освобождаться из ганглия улитки в результате электрической стимуляции части афферентных нервов абдоминально-висцеральной массы *Cryptomphallus*, изолированной в камере и погруженной в солевой раствор. Нервы стимулировались при частотах 3—7 имп./сек., в течение 3 часов в присутствии и в отсутствие ингибитора моноаминоксидазы (ниаламид,  $3 \times 10^{-4}$  г/мл). Для контроля нормальные ганглии помещались в те же камеры без какой-либо стимуляции. Было проведено четыре серии экспериментов. В каждой серии готовились четыре группы ганглиев: 1) контрольные — нестимулируемые ганглии в нормальном растворе; 2) контрольные — нестимулируемые ганглии, помещенные в раствор, содержащий ниаламид; 3) стимулируемые ганглии в нормальном растворе; 4) ганглии, стимулируемые в присутствии ниаламида. Анализ на присутствие амина проводился в омывающем растворе сразу же после периода стимуляции, следующей за процедурой, описанной Анденом с соавторами (Anden et al., 1964).

Таблица 4

Выделение 5-гидрокситриптамина из центрального ганглия *Cryptomphallus* при электрической стимуляции афферентных нервов (по неопубликованным данным Зигера)

Условия опыта	Выделение 5-НТ (нг/г ткани). Среднее значение $\pm$ абсолютная ошибка	Количество экспериментов
I. Контрольные нестимулируемые ганглии . . . . .	$19.0 \pm 7.7$	4
II. Стимулируемые ганглии в нормальном растворе . . . . .	$194.7 \pm 35.4$	4
III. Контрольные нестимулируемые ганглии в растворе с ниаламидом . . . . .	$97.6 \pm 30.6$	4
IV. Стимулируемые ганглии в растворе с ниаламидом . . . . .	$214.3 \pm 65.0$	4

Примечание. Статистическая значимость различий между I и II —  $p < 0.001$ ; II и IV —  $p > 0.1$ ; I и III —  $p < 0.1$ ; III и IV —  $p < 0.001$ .

Табл. 4 обобщает полученные результаты. Среднее общее контрольное значение ( $19.0 \pm 7.7$  нг 5-НТ/г ткани) для контрольного ганглия увеличилось до  $97.6 \pm 30.6$  нг 5-НТ/г ткани в присутствии ниаламида. После стимуляции содержание 5-НТ в камере увеличивалось до  $194.7 \pm 35.4$  нг/г



ткани в отсутствие ниамида и до  $214.3 \pm 65.0$  нг/г ткани, когда стимуляция проводилась в присутствии ниамида. Из этих данных вытекает, что сравнительно низкий уровень освобождения 5-НТ в контрольном ганглии увеличивается стимуляцией почти в 10 раз. Ниамид, по-видимому, увеличивает спонтанное выделение амина, но не влияет заметно на результат стимуляции.

Эксперименты, в которых стимулировались кардиоакселераторные нервы сердца *Mergensia*, вызывали освобождение веществ, фармакологически идентифицированных как 5-НТ (Loveland, 1963). Недавно, стимулируя экстракардиальный нерв *Helix pomatia*, Роша и Переньи (S. Rosza, Pereenyi, 1966) вызвали выделение 5-НТ, идентифицированного как биологическим, так и спектрофлуорометрическим путями.

Итак, в настоящем обзоре были представлены следующие доказательства гипотезы о том, что 5-НТ может быть химическим передатчиком, ответственным за медленные возбуждающие постсинаптические потенциалы нейронов CILDA улитки.

Биохимическим путем было установлено наличие серотонина в центральном ганглии улитки и гистохимическими методами определена его локализация в соме нейронов, а также, возможно, в аксонных и нервных окончаниях нейрона. Было показано присутствие ферментов, способных декарбоксилировать 5-гидрокситриптофан в ганглиях улиток. В них же была обнаружена моноаминоксидаза, но она, по-видимому, была неактивна на субстрате 5-НТ.

Было показано, что 5-НТ может выделяться при резерпинизации животного. Стимуляция нервов, афферентных центральному ганглию, в течение трех часов увеличивала «спонтанное» освобождение 5-НТ в 10 раз. Присутствие ингибитора моноаминоксидазы не влияло на количество 5-НТ, выделяемого в этих условиях.

В нейронах улитки были обнаружены три типа 5-НТ-рецепторов: А, В и С. А-рецепторы связаны с  $\text{Na}^+$ -зависимым возбуждением, тогда как В- и С-рецепторы соответственно связаны с  $\text{Cl}^-$ -зависимым и  $\text{K}^+$ -зависимым торможением. Эти 5-НТ-рецепторы фармакологически отличаются друг от друга.

Установлено, что нейроны CILDA, наделенные как АХ-, так и 5-НТ-А-рецепторами, имеют сложный возбуждающий вход, состоящий из медленного и быстрого синаптических потенциалов. Медленные ВПСП блокировались теми же ингибиторами и концентрациями, которые блокировали 5-НТ-А-рецепторы, тогда как быстрые ВПСП блокировались бромидом гексаметония. Это последнее вещество не влияло на воздействие 5-НТ клеток CILDA, но блокировали их 5-НТ-рецепторы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Amin A., Crawford T., Gaddum J. — J. Physiol., London, 1954, 126, 596.  
 Amoroso E., Baxter M., Chiquoine A., Nisbet R. — Proc. Roy. Soc. B., 1964, 160, 167.  
 Anden N.-E., Carlsson A., Hillarp N.-A., Magnusson T. — Life Sci., 1964, 3, 473.  
 Armstrong C., Binstock L. — J. gen. Physiol., 1965, 48, 859.  
 Arvanitaki A., Cardot H. — Bull. Histol. Appl. Physiol. Pathol. Tech. Microscop., 1941, 18, 133.  
 Arvanitaki A., Chalazonitis A. — Arch. Sci. Physiol., 1949, 3, 547.  
 Arvanitaki A., Chalazonitis N. — C. R. Hebd. Acad. Sci. Paris, 1955, 240, 349.  
 Ascher P. — J. Physiol., London, 1968, 196, 51.  
 Bacq Z. — Arch. Int. Physiol., 1935, 42, 24.  
 Blankenship J., Wachtel H., Kandel E. — J. Neurophysiol., 1971, 34, 76.



- Bogdanski D., Weissbach H., Udenfriend S. — *J. Neurochem.*, 1956, 1, 272.
- Boistel J., Fatt P. — *J. Physiol.*, London, 1958, 144, 176.
- Brodie B., Shore P. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 66, 631.
- Cardot J. — *Compt. Rend.*, 1963, 256, 1036.
- Cardot J. — *Compt. Rend.*, 1964, 258, 1103.
- Cardot J. — *Compt. Rend.*, 1965, 259, 1612.
- Cardot J., Ripplinger J. — *J. Physiol.*, London, 1963, 55, 217.
- Carpenter D., Alving B. — *J. gen. Physiol.*, 1968, 52, 1.
- Carslaw H., Jaeger J. *Conduction of Heat in Solids*. 2nd ed. Clarendon Press, Oxford Univ. Press, London and New York, 1959.
- Chiarandini D., Gerschenfeld H. — *Science*, 1967, 156, 1595.
- Chiarandini D., Stefani E., Gerschenfeld H. — *Science*, 1967, 156, 1597.
- Coggeshall R. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 1263.
- Coggeshall R., Kandel E., Kupfermann I., Waziri R. — *J. Cell Biol.*, 1966, 31, 363.
- Cottrell G. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1966, 17, 891.
- Cottrell G. — *Nature*, 1970a, 225, 1060.
- Cottrell G. — *J. Physiol.* (London), 1970b, 208, 28.
- Cottrell G., Maser M. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1967, 20, 901.
- Cottrell G., Osborne N. — *Nature*, 1970, 225, 471.
- ✓Curtis D., Crawford J. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1969, 9, 209.
- Dahl E., Falck B., Lundquist M., von Mecklenburg C. — *Kgl. Fysiograf. Sallskap. Lund. Forth.*, 1962, 32, 89.
- Dahl E., Falck B., von Mecklenburg C., Myhrberg H., Rosengren E. — *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.*, 1966, 71, 489.
- Dale H. — *Proc. Roy Soc. Med.*, 1935, 28, 319.
- Dale H., Feldberg W., Vogt M. — *J. Physiol.*, London, 1936, 86, 353.
- Del Castillo J., Katz B. — *J. Physiol.*, London, 1954, 125, 246.
- Del Castillo J., Katz B. — *J. Physiol.*, London, 1955, 128, 157.
- Dettbarn W., Rosenberg P. — *Biochem. Biophysic. Acta*, 1962, 65, 362.
- Eccles J. *The Physiology of Synapses*. Berlin, Springer, 1964.
- Eccles J. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 137, 473.
- Eccles J., Eccles R., Ito M. — *Proc. Roy Soc. B.*, 1964, 160, 197.
- Frank K., Tauc L. — In: *Cellular Functions of Membrane Transport*, ed. J. Hoffman, Englewood Cliffs, Prentice Hall, 1964.
- Frazier W., Kandel E., Kupfermann I., Waziri F., Coggeshall R. — *J. Neurophysiol.*, 1967, 30, 1288.
- Gaddum J., Picarelli Z. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12, 323.
- Gerschenfeld H. — *Z. Zellforsch.*, 1963, 60, 258.
- Gerschenfeld H. — *Nature*, 1964, 203, 415.
- Gerschenfeld H. — *Symp. Soc. exp. Biol.*, 1965, 20, 299.
- Gerschenfeld H., Ascher P., Tauc L. — *Nature*, 1967, 213, 358.
- Gerschenfeld H., Chiarandini D. — *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 710.
- Gerschenfeld H., Stefani E. — *Nature*, 1965, 205, 1216.
- Gerschenfeld H., Stefani E. — *J. Physiol.*, London, 1966, 185, 684.
- Gerschenfeld H., Stefani E. — *J. Physiol.*, London, 1967, 191, 14P.
- Gerschenfeld H., Stefani E. — *Adv. Pharmacol.*, 1968, 6A, 369.
- Gerschenfeld H., Tauc L. — *Nature*, 1961, 189, 924.
- Gerschenfeld H., Tauc L. — *J. Physiol.*, London, 1964, 176, 360.
- Giller E., Schwartz J. — *Science*, 1968, 161, 908.
- Giller E., Schwartz J. — *J. Neurophysiol.*, 1971a, 34, 93.
- Giller E., Schwartz J. — *J. Neurophysiol.*, 1971b, 34, 108.
- Ginsborg B. — *Pharmacol. Revs.*, 1967, 19, 289.
- Hagiwara S., Saito N. — *J. Physiol.*, London, 1959, 148, 161.
- Hall Z., Molinoff P., Potter D., Kravitz E. — *Feder. Proc.*, 1966, 24, 327.
- Hille B. — *J. gen. Physiol.*, 1967, 50, 1287.
- Ito M., Kostyuk P., Oshima T. — *J. Physiol.*, London, 1962, 164, 150.
- Iversen L. *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. Cambridge Univ. Press, London and New York, 1967.
- Kandel E., Frazier W., Coggeshall R. — *Science*, 1967a, 155, 346.
- Kandel E., Frazier W., Waziri R., Coggeshall R. — *J. Neurophysiol.*, 1967b, 30, 1352.
- Kandel E., Tauc L. — *J. Physiol.*, London, 1965, 181, 28.
- Katz B. *Nerve, Muscle and Synapse*. New York, McGraw Hill, 1966.
- Katz B. *The release of neural transmitter substances*. Springfield, Thomas, 1969.
- Katz B., Thesleff S. — *J. Physiol.*, London, 1957, 138, 63.
- Kehoe J. — *Nature*, 1967, 215, 1503.
- Kehoe J. — *C. R. Hebd. Acad. Sci. Paris*, 1969a, 268, 111.



- Kehoe J. — Nature, 1969b, 221, 866.  
 Kehoe J., Ascher P. — Nature, 1970, 225, 820.  
 Kerkut G., Brown L., Walker R. — Nature, 1969, 223, 864.  
 Kerkut G., Cottrell G. — Comp. Biochem. Physiol., 1963, 8, 53.  
 Kerkut G., Meech R. — Comp. Biochem. Physiol., 1966, 19, 819.  
 Kerkut G., Thomas R. — Comp. Biochem. Physiol., 1963, 8, 39.  
 Kerkut G., Thomas R. — Comp. Biochem. Physiol., 1964, 11, 199.  
 Kerkut G., Thomas R. — Comp. Biochem. Physiol., 1965, 14, 167.  
 Keynes R. — J. Physiol., London, 1963, 169, 690.  
 Kravitz E. — In: The Neurosciences, eds. G. C. Quarten, T. Melnechuk and F. O. Schmitt, New York, Rockefeller Univ. Press, 1967.  
 Loewi O. — Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1921, 189, 239.  
 Loveland R. — Comp. Biochem. Physiol., 1963, 9, 95.  
 Marmor M., Gorman A. — Science, 1970, 167, 65.  
 Maynert E., Levi R., de Lorenzo A. — J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1964, 144, 385.  
 McLennan. Synaptic transmission. 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1970.  
 Michaelson I., Whittaker V. — Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 203.  
 Mirolli M., Welsh J. — In: Comparative Neurochemistry, ed. D. Richter, Macmillan (Pergamon), New York, 1964, 433.  
 Moreton R. — J. exp. Biol., 1969, 51, 181.  
 Nastuk W. — Fed. Proc. 1953, 12, 102.  
 Newman G., Kerkut G., Walker R. — Symp. Zool. Soc. Lond., 1968, 22, 1.  
 Nisbet R. — Proc. Roy Soc. B., 1961, 154, 267.  
 Oomura Y., Ooyama H., Sawada M. — Proc. XXIII Intern. Congr. Physiol. Sci., Tokyo, 1965, 389.  
 Oomura Y., Ooyama H., Sawada M. — Proc. XXIV Intern. Congr. Physiol. Sci., Washington, 1968, 7.  
 Otsuka M., Iversen L., Hall Z., Kravitz E. — Proc. Natl. Acad. Sci. US, 1966, 56, 1110.  
 Pinsker H., Kandel E. — Science, 1969, 163, 931.  
 Rodriguez de Lores Arnaiz G., De Robertis E. — J. Neurochem., 1962, 9, 503.  
 Rosenblith J. — Zellforsch., 1963, 60, 213.  
 Sato M., Austin G., Yai H., Murahashi J. — J. gen. Physiol., 1968, 51, 321.  
 Sjoerdsma A., Smith T., Stevenson T., Udeniriend S. — Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1955, 89, 36.  
 S-Rosza K., Perenyi L. — Comp. Biochem. Physiol., 1966, 19, 105.  
 Stefani E., Gerschenfeld H. — J. Neurophysiol., 1969, 32, 64.  
 Strumwasser F. — Proc. XXII Intern. Congr. Physiol. Sci. Leyden, 1962, 2, 801.  
 Tauc L. — J. Physiol., London, 1955a, 47, 286.  
 Tauc L. — J. Physiol., London, 1955b, 47, 769.  
 Tauc L. — Arch. ital. Biol., 1958, 96, 78.  
 Tauc L. — C. R. Hebd. Acad. Sci. Paris, 1959, 249, 318.  
 Tauc L. — J. Physiol., London, 1965, 181, 282.  
 Tauc L. — Progr. Brain Res., 1969, 31, 247.  
 Tauc L., Bruner J. — Nature, 1963, 198, 33.  
 Tauc L., Gerschenfeld H. — J. Physiol., London, 1960, 52, 236.  
 Tauc L., Gerschenfeld H. — Nature, 1961, 192, 366.  
 Tauc L., Gerschenfeld H. — J. Neurophysiol., 1962, 25, 236.  
 Thomas R. — J. Physiol., London, 1969, 201, 495.  
 Twarog B., Page I. — Am. J. Physiol., 1953, 175, 157.  
 Vane J. — Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 344.  
 Wachtel H., Kandel E. — Science, 1967, 158, 1206.  
 Wachtel H., Kandel E. — J. Neurophysiol., 1971, 34, 56.  
 Walker J., Brown A. — Science, 1970, 167, 1502.  
 Waziri R. — Life Sci., 1969, 469, 476.  
 Welsh J. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 618.  
 Welsh J., Moorhead M. — Gunma J. Med. Sci., 1959, 8, 211.  
 Welsh J., Moorhead M. — J. Neurochem., 1960, 6, 146.  
 Werman R. — Comp. Biochem. Physiol., 1966, 18, 745.  
 Willows A. — In: Physiological and Biochemical Aspects of Nervous Integration, ed. F. Carlson, Englewood Cliffs, Prentice Hall Inc., 1963, 217.  
 Zieher L., De Robertis E. — Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 596.  
 Zs.-Nagy I., S-Rosza K., Salanki J., Foldes I., Perenyi L., Demeter M. — J. Neurochem., 1965, 12, 245.



## ФАРМАКОЛОГИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В СПИННОМ МОЗГЕ

Р. В. Райолл

Лаборатория нейрофизиологии госпиталя Монтефиор  
и медицинского центра, Нью-Йорк

Известно несколько возможных путей влияния различных веществ на активность нейронов спинного мозга. Пами будут рассмотрены главным образом изменения основных механизмов передачи нервного импульса от одной клетки к другой под влиянием различных физиологически активных веществ.

Безусловно, эти вещества могут обладать и другим, побочным действием на такую передачу, воздействуя, например, на общий уровень метаболизма нейронов или на глиальные элементы и через них на нервные клетки. Следует признать, что наши представления о механизмах воздействия различных веществ на метаболизм глиальных и нервных клеток все еще очень поверхностны.

Концепция химической передачи активности в нервной системе утвердилась благодаря экспериментальным исследованиям, проведенным в текущем столетии. Инициаторы этих исследований (Elliott, 1905; Dixon, 1906; Dale, 1914; Loewi, 1945) довольно простыми методами установили, что ацетилхолин (АХ) и катехоламин норэпинефрин (НЭ) (Von Euler, 1959) — синаптические передатчики, выделяемые соответственно парасимпатическими и симпатическими нервами. Вскоре было показано, что АХ является также передатчиком в нервно-мышечном соединении (Brown et al., 1936; Dale et al., 1936).

Первые данные о том, что это четвертичное соединение аммония может передавать информацию между двумя нервными клетками, были получены в опытах на симпатических ганглиях (Feldberg, Gaddum, 1934; Feldberg, Vartiainen, 1936). Эти исследования позволили высказать предположение, что передача нервных импульсов от одной нервной клетки к другой в ЦНС также осуществляется посредством специфических химических веществ (Adrian, 1924; Sherrington, 1925; Dale, 1935). Поэтому естественно, что первоначально именно АХ и катехоламины, действие которых было уже хорошо изучено на периферии, рассматривались как возможные химические передатчики в ЦНС. Наиболее ранние исследования, касающиеся этого вопроса, были проведены на спинном мозге, поскольку рефлекторная деятельность спинного мозга была уже подробно изучена Оксфордской нейрофизиологической школой, руководимой Шеррингтоном.

Поиски потенциальных передатчиков в центральной нервной системе стимулировались наличием двойственного представления о механизме синаптической передачи. Хотя большинство исследователей придерживалось химической гипотезы, некоторые продолжали считать, что передача нервных импульсов от одной клетки к другой может осуществляться электрическим путем, т. е. без участия химических передатчиков. Правда, после демонстрации того, что торможение в нервных клетках спинного мозга сопровождается гиперполяризацией клеточной мембраны, позиции



электрической теории существенно ослабели (Eccles, 1964). Несмотря на подтверждение электрической природы передачи импульсации в некоторых видах синаптических окончаний, еще никем не показано, что электрическая передача может иметь место в спинном мозге млекопитающих.

Трудности, встречающиеся при изучении действия потенциальных передатчиков в ЦНС, состоят главным образом в ограниченной способности многих веществ, особенно четвертичных соединений азота (таких, как АХ), проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер после их внутрисосудистого введения. К тому же анатомическая сложность ЦНС создает значительные препятствия для интерпретации полученных экспериментальных данных.

Успешное развитие современных методов исследования в значительной степени способствовало преодолению некоторых из этих трудностей и пополнило наши знания огромным количеством новых данных, касающихся химической передачи в ЦНС.

Особый интерес в настоящее время приобрели опыты с микроэлектрофоретической аппликацией некоторых диссоциирующих веществ в околоклеточную среду тех клеток, от которых отводится электрическая активность, что позволяет миновать гематоэнцефалический барьер. Эта техника, впервые использованная в опытах по изучению действия АХ на нервно-мышечное соединение, была усовершенствована Кэртисом (Curtis, 1964) и использована для исследования ЦНС.

Вторым методическим достижением было развитие специфических гистохимических методов определения аминов и некоторых энзимов внутри клетки и в ее терминалах.

Предлагаемые механизмы действия передатчиков на синаптическое соединение

Структура синаптического соединения	Главная функция в синаптической передаче	Объект действия веществ-передатчиков
Афферентные волокна.	Проведение нервных импульсов.	Механизмы деполяризации мембраны, связанные с ионной проницаемостью и генерацией потенциала действия (ПД).
Синаптические окончания.	Выделение передатчиков.	Получение предшественников и метаболитов. Синтез передатчика. Хранение передатчика. Передача потенциалов в терминали. Связь электрического возбуждения с освобождением передатчика. Обратное поглощение передатчика. Разрушение передатчика. (Пресинаптическое торможение).
Субсинаптическая мембрана.	Хемо-электрический преобразователь.	Соединение передатчика с молекулами рецептора. Связь взаимодействия рецептора и передатчика с постсинаптической проницаемостью или другими изменениями, ассоциирующимися с генерацией постсинаптического потенциала.
Мембраны сомы клетки (начальный сегмент аксона и дендриты).	Генерация распространяющегося ПД. Интеграция тормозных и возбуждающих входов.	Связь постсинаптического потенциала с генерацией ПД. Распространение дендритных потенциалов в тело клетки. Восстановительные процессы в клетке и метаболизм.



Несмотря на большое количество современных фармакологических данных, касающихся действия веществ на ЦНС, в нервной системе существует сравнительно небольшое количество синаптических соединений, в которых передача могла бы быть связана с действием идентифицированных веществ. Однако необходимо отметить, что наиболее полные данные, касающиеся механизма синаптической передачи в определенном типе синапсов, получены именно на спинном мозге. Это может быть объяснено изученной более подробно нейрофизиологией спинного мозга, возможностью избирательно активировать определенные проводящие пути спинного мозга через периферические нервы и более простой его нейронной организацией по сравнению с другими отделами ЦНС. Уместно, однако, отметить, что организационная сложность спинного мозга может быть намного большей, чем это кажется первоначально.

Рассматривая проблемы нейрофармакологии спинного мозга, мы должны вначале обсудить некоторые основные механизмы, относящиеся к химической передаче, включая действие химических передатчиков на нервные клетки, химическую природу возможных передатчиков и параметры их действия. Затем мы должны остановиться на типах и характеристиках химической передачи в различных синаптических соединениях спинного мозга, действии различных веществ на эти синапсы и, наконец, на влиянии таких веществ, эффекты которых не могут быть просто объяснены взаимодействием с истинными химическими передатчиками.

В табл. 1 приведены основные звенья рефлекторных путей, на которые действуют вещества-передатчики, а также возможные механизмы их действия.

#### ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПЕРЕДАТЧИКОВ В СПИННОМ МОЗГЕ

Освобождение передатчиков нервными окончаниями происходит в результате деполяризации мембраны окончания нервным импульсом. Прежде чем передатчики смогут осуществить действие на постсинаптическую мембрану, они должны диффундировать через синаптическую щель. В результате взаимодействия с постсинаптическими рецепторами передатчики могут вводить в действие один из двух механизмов. Первый заключается в неспецифическом увеличении проницаемости мембраны ко многим ионам, включая  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , вследствие чего происходит деполяризация мембраны и развитие ВПСН. Последний, если достигает критического уровня деполяризации, вызывает ПД. Второй механизм состоит в специфическом увеличении проведения через мембрану небольших ионов — таких, как  $\text{Cl}^-$  и  $\text{K}^+$ . Это увеличение проводимости вызывает шунтирование возбуждающих токов и уменьшение возбудимости нейронов. Если потенциал покоя клетки менее отрицателен, чем равновесный потенциал для  $\text{K}^+$ , в нейроне развивается гиперполяризация мембраны или ТПСН, который может ослаблять ВПСН и приводить к торможению. Если мембранный потенциал увеличивается до уровня равновесного калиевого потенциала, то ТПСН исчезает, а при еще более отрицательных значениях — извращается. Инъекция  $\text{Cl}^-$  внутрь спинальных нейронов уменьшает или извращает ТПСН (Eccles, 1957, 1961, 1964).

Вещества, которые при электрофоретическом приложении будут оказывать подобное действие на субсинаптическую мембрану нейронов спинного мозга, могут быть подобны истинным нейротрансмиттерам. Отсутствие изменений проводимости мембраны после приложения предполагаемых передатчиков может быть связано с тем, что воспринимающие их рецепторы локализованы на дендритах далеко от сомы клетки и поэтому



изменения проводимости не могут быть зарегистрированы отводящим электродом, введенным внутрь сомы клетки.

Развитие возбуждающих и тормозных потенциалов в нейронах симпатических ганглиев в ряде случаев не связано с увеличением ионной проницаемости клеточной мембраны (Kobayashi, Libet, 1968; Nishi, Koketsu, 1968; Libet, Kobayashi, 1969). Хотя подобные механизмы генерации ПСП не обнаружены в нейронах спинного мозга, их всегда нужно иметь в виду при рассмотрении возможных механизмов синаптической передачи, особенно если учитывать, что большинство исследований ионных механизмов синаптической передачи было выполнено на больших клетках спинного мозга, таких, как мотонейроны. Заслуживает внимания тот факт, что синаптические ответы клеток Рэншоу чрезвычайно похожи на таковые симпатических ганглиев и подобные процессы в клеточной мембране клеток Рэншоу вполне могут иметь место, хотя прямых доказательств, подтверждающих это, еще нет. Согласно принципу Дейла (Dale, 1935), нервная клетка всеми своими отростками выделяет один и тот же передатчик. Позднее Экклс (Eccles, 1961) расширил это представление и выдвинул тезис о том, что такой передатчик всегда оказывает на постсинаптическую мембрану одно и то же действие — либо возбуждение, либо торможение, — которое связано с одними и теми же ионными механизмами. Несмотря на то, что мы не знаем исключений из первоначального постулата Дейла, имеются критические замечания относительно его расширения (Kandel, 1968).

Так, на ганглиях беспозвоночных было точно установлено, что одиночная нервная клетка может возбуждать следующую клетку через одну из аксонных ветвей и одновременно тормозить другую клетку через другую аксонную ветвь. Синаптическим передатчиком для обеих последующих клеток является АХ, однако конечный синаптический эффект в этом случае создается различными ионными механизмами. В небольшой группе клеток ганглия возбуждение и торможение может осуществляться холинэргическими окончаниями, и в этом случае опять в их основе лежат различные ионные механизмы.

Данные, полученные на симпатических ганглиях, где АХ вызывает два эффекта, один из которых связан с увеличением проводимости постсинаптической мембраны, а другой — нет, заставляют более осторожно оценить общепринятую гипотезу, что в ЦНС млекопитающих нервные клетки всегда являются тормозящими или возбуждающими во всех своих синаптических окончаниях и что ионный механизм такой передачи всегда идентичен. Более обоснованно допускать лишь то, что действие каждого передатчика на нервные клетки определяется исключительно природой постсинаптических рецепторов.

Мы уже упоминали о значительном сходстве между клеткой Рэншоу и симпатическим ганглием, и поэтому с некоторой осторожностью можно предположить, что клетка Рэншоу станет первым примером в ЦНС млекопитающих, где один и тот же передатчик — АХ, освобождаемый терминалями нейрона одного типа (мотонейрона), — может приводить к деполаризации клетки Рэншоу посредством двух совершенно различных механизмов, включающих различные типы рецепторов (рис. 1). Следует также отметить, что супруги Шейбель (Scheibel, Scheibel, 1969) обнаружили окончания первичных афферентов как на синергичных, так и на антагонистических мотонейронах спинного мозга млекопитающих и предположили, что коллатерали одних и тех же афферентных волокон, выделяющие один и тот же медиатор, могут моносинаптически возбуждать мотонейроны-синергисты и реципрочно тормозить мотонейроны-антагонисты. Хотя эти предположения находятся в явном противоречии с общепринятым представлением о механизмах реципрочного торможения

...ов. или соот  
...ицически  
...тора.  
...м феноменом.  
...еское тормож  
...1964) состоит  
...в передатчике  
...и терминалями  
...уменьшает колич  
...импульсом, и таким пут  
...Такая деполариза  
...ей с декрементом расп

Схема синаптически  
... (I) и клеток  
...ающие терминали  
...и кражками, торм  
...Клетки Рэншоу обра  
...связи с мотонейрона  
...Рэншоу, а также  
...первонейронов (III). П  
...тормозные; согласно при  
...клетки Рэншоу во всех слу  
...один и тот же еще неизвест  
...ский передатчик

А — никотиночувствительные,  
чувствительные рецепторы, АХ  
СЧ — стрихниночувствительные,  
ноустойчивые рецеп

электротонически вдоль  
рована в виде деполариз  
зации первичных аффер  
ческой возбудимости те  
участвовать в создании  
водить этот эффект при  
Хотя, как уже указы  
тательства существования  
существуют, современные  
предположили, что пресин  
электрического взаимодей  
тов (Scheibel, Scheibel, 1969)  
ветствующего экспериме  
Таким образом, при  
ном мозге и действия  
необходимо рассмотреть  
возбуждения и тормож  
дающие удается произве  
вместии с химическим  
и механизмом, при пом  
нейрона; вероятно, это  
или постсинаптического

ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРО  
Природно встречающ  
смаивались как цент  
гидрокситриптамин (5-  
(ГАМК), глутаминовую

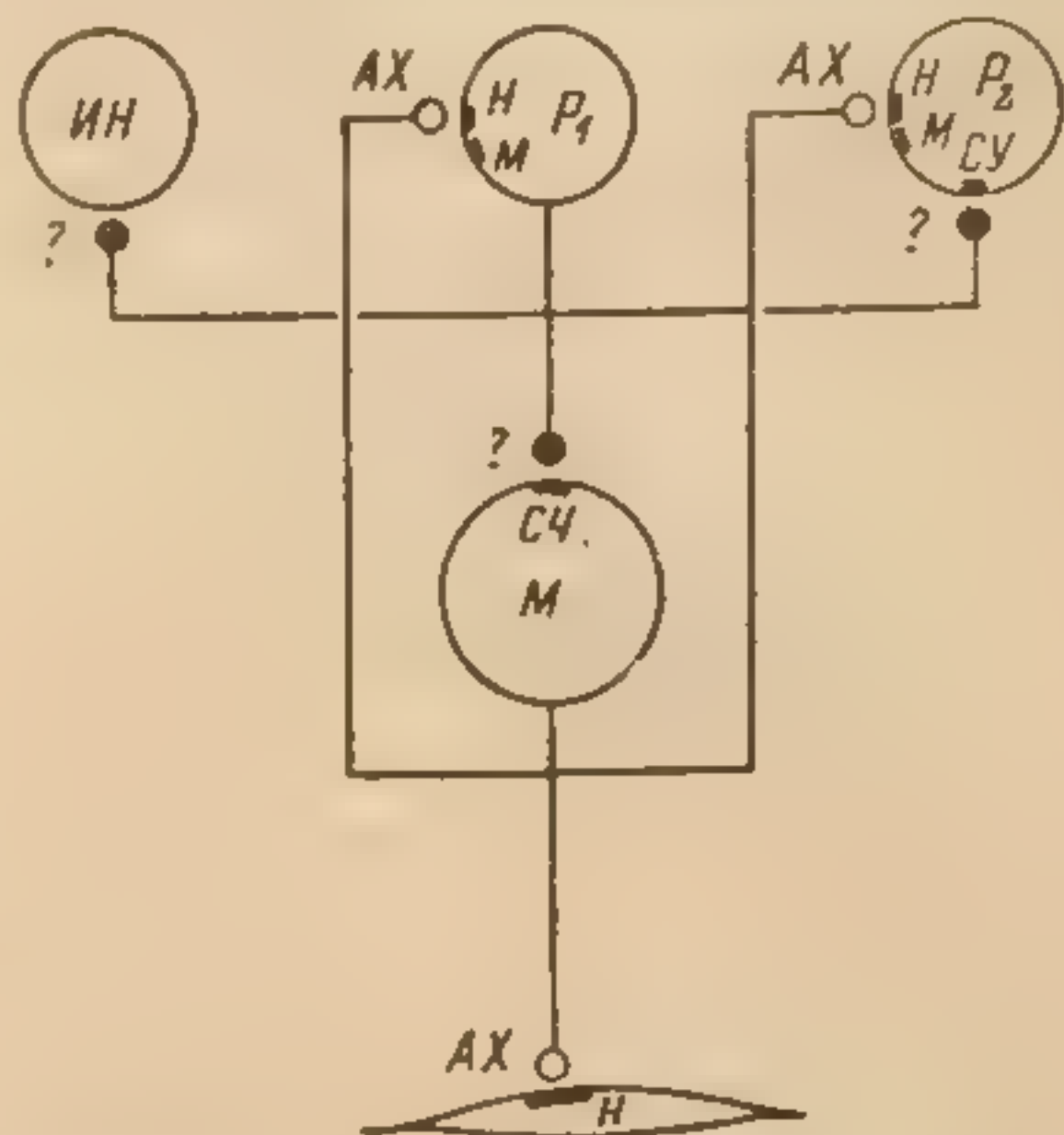


мотонейронов, они соответствуют высказанному выше предположению, что постсинаптический эффект передатчика может определяться природой рецептора.

Другим феноменом, имеющим место в спинном мозге, является пресинаптическое торможение. Механизм пресинаптического торможения (Eccles, 1964) состоит в деполяризации пресинаптических окончаний афферентов передатчиком, который выделяется оканчивающимися на них другими терминалями. Эта деполяризация терминалей прямо или косвенно уменьшает количество передатчика, освобождаемого приходящим импульсом, и таким путем уменьшает эффективность синаптической передачи. Такая деполяризация терминалей с декрементом распространяется

Рис. 1. Схема синаптических связей мотонейронов (М) и клеток Рэншоу (Р). Возбуждающие терминали обозначены светлыми кружками, тормозные — черными. Клетки Рэншоу образуют синаптические связи с мотонейронами, с другими клетками Рэншоу, а также с другими типами интернейронов (ИН). Все эти связи — тормозные; согласно принципу Дейла, клетки Рэншоу во всех случаях выделяют один и тот же еще неизвестный синаптический передатчик (?).

Н — никотиночувствительные, М — мускариночувствительные рецепторы, АХ — ацетилхолин, СЧ — стрихниночувствительные, СУ — стрихниноустойчивые рецепторы



электротонически вдоль афферентного волокна и может быть зарегистрирована в виде деполяризации волокон дорсального корешка или деполяризации первичных афферентов. При этом имеет место увеличение электрической возбудимости терминалей волокон. Вещества, которые могли бы участвовать в создании пресинаптического торможения, должны воспроизводить этот эффект при прямом приложении их к нервным терминалям.

Хотя, как уже указывалось выше, прямые экспериментальные доказательства существования электрической передачи в спинном мозге отсутствуют, современные анатомические данные приводят все же к предположению, что пресинаптическое торможение может быть следствием электрического взаимодействия между микронучками первичных афферентов (Scheibel, Scheibel, 1969). Однако такое предположение требует соответствующего экспериментального подтверждения.

Таким образом, при анализе природы химической передачи в спинном мозге и действия различных веществ на процессы такой передачи необходимо рассмотреть три основных механизма: постсинаптическое возбуждение и торможение и пресинаптическое торможение. Возможно, дальше удастся произвести подразделение каждого механизма в соответствии с химическим веществом, которое используется как передатчик, и механизмом, при помощи которого передатчик изменяет возбудимость нейрона; вероятно, это будет связано с появлением какой-то классификации постсинаптического рецептора.

#### ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ПЕРЕДАТЧИКОВ В СПИННОМ МОЗГЕ

Природно встречающиеся вещества, которые время от времени рассматривались как центральные нейротрансмиттеры, включают АХ, НЭ, 5-гидрокситриптамиин (5-НТ), глицин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), глутаминовую кислоту, гистамин, вещество Р, допамин и АТФ.

К  
клеткам  
Рэншоу



На основании экспериментальных данных из числа этих веществ только АХ, НЭ, 5-НТ, глицин (или соответствующая монокарбоновая кислота) и глутаминовая кислота (или соответствующая дикарбоновая кислота) могут претендовать на роль передатчиков в ЦНС.

#### Передатчики спинного мозга — кандидаты

Ацетилхолин (АХ)	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCOCH}_3$
Норэпинефрин (НЭ)	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
5-Гидрокситриптамин (5-НТ)	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
Глицин	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$
Глутаминовая кислота	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$

#### Параметры действия передатчиков

Различают такую последовательность действия химических передатчиков: а) синтез, хранение и освобождение передатчика; б) диффузия к постсинаптическому рецептору; в) взаимодействие с рецептором; г) генерация постсинаптических процессов; д) удаление передатчика. Каждый из этих феноменов, — за исключением, может быть, второго, — может быть потенциальной мишенью действия веществ.

#### Синтез, хранение и освобождение передатчика

Энзимы, которые синтезируют передатчики, вырабатываются в теле клетки и транспортируются по аксону в терминали. Поэтому основная масса передатчика, вероятнее всего, может быть обнаружена в нервных окончаниях, как это было установлено для АХ. Синтезированный передатчик, как полагают, хранится в небольших пузырьках, которые имеются в нервных окончаниях в спинном мозге, как и в любом другом месте нервной системы. Пузырьки группируются в месте синаптического контакта, и это пресинаптическое их скопление используется обычно морфологами для определения того, является ли элемент синаптического соединения, видимый в электронный микроскоп, пре- или постсинаптическим. Некоторые отличия установлены для катехоламинсодержащих волокон спинного мозга (Carlsson et al., 1964; Dahlstrom, Fuxe, 1965). В терминальных частях этих волокон имеются цепочки утолщений, называемых «варикозами», внутри которых сосредоточены электронноплотные пузырьки или гранулы, содержащие амины.

Когда нервные импульсы достигают окончаний или терминальных частей аксонов, запас передатчика освобождается и затем диффундирует к рецепторам постсинаптической мембраны. Квантовая теория выделения порций медиатора, согласно которой каждая порция эквивалентна содержанию одного пузырька, утвердилась после исследований миниатюрных потенциалов нервно-мышечного соединения (Katz, 1966). Менее известно о таких аспектах передачи в ЦНС, хотя небольшие потенциалы, регистрируемые при внутриклеточном отведении от нейронов спинного мозга, надо думать, также имеют квантовую природу (Katz, Miledi, 1963; Kuno,



1964). Поэтому обоснованно предположить, что передача нервных импульсов осуществляется сходным образом как в нервно-мышечном соединении, так и в синаптических окончаниях ЦНС.

### Диффузия передатчика к рецептору

Действие передатчика может быть обнаружено в постсинаптической структуре через определенный минимальный интервал времени (для мотонейронов это 0.5 мсек.) после того, как нервный импульс достигает нервного окончания. Эта синаптическая задержка представляет собой время, необходимое для освобождения передатчика, диффузии его через синаптическую щель и взаимодействия с постсинаптическим рецептором, прежде чем наступят соответствующие изменения в постсинаптической мембране. Синаптическая щель у нейронов спинного мозга имеет ширину порядка  $200\text{\AA}$ , и, как было вычислено (Eccles, Jaeger, 1958), время диффузии таких небольших подвижных молекул, как АХ, должно быть ничтожным по сравнению с синаптической задержкой. Спинальные волокна, содержащие НЭ или 5-НТ, очень тонкие, их варикозная структура напоминает автономную иннервацию внутренних органов, где время диффузии передатчика от момента его освобождения до взаимодействия с постсинаптическим рецептором более длительно и, соответственно, синаптическая задержка более продолжительна (см. обзор Орлова в этом сборнике). Поэтому вполне вероятно, что синаптическая задержка и время диффузии моноаминов, освобождаемых такими волокнами в спинном мозге, должны быть также более продолжительны. К сожалению, в настоящее время нет экспериментальных данных, подтверждающих такое предположение.

### Взаимодействие с рецептором

Существуют две основные теории, объясняющие взаимодействие веществ с рецепторными образованиями постсинаптической мембраны нервных клеток. Первая из них может быть названа теорией захвата рецептора, а вторая — теория скорости взаимодействия (Paton, 1961).

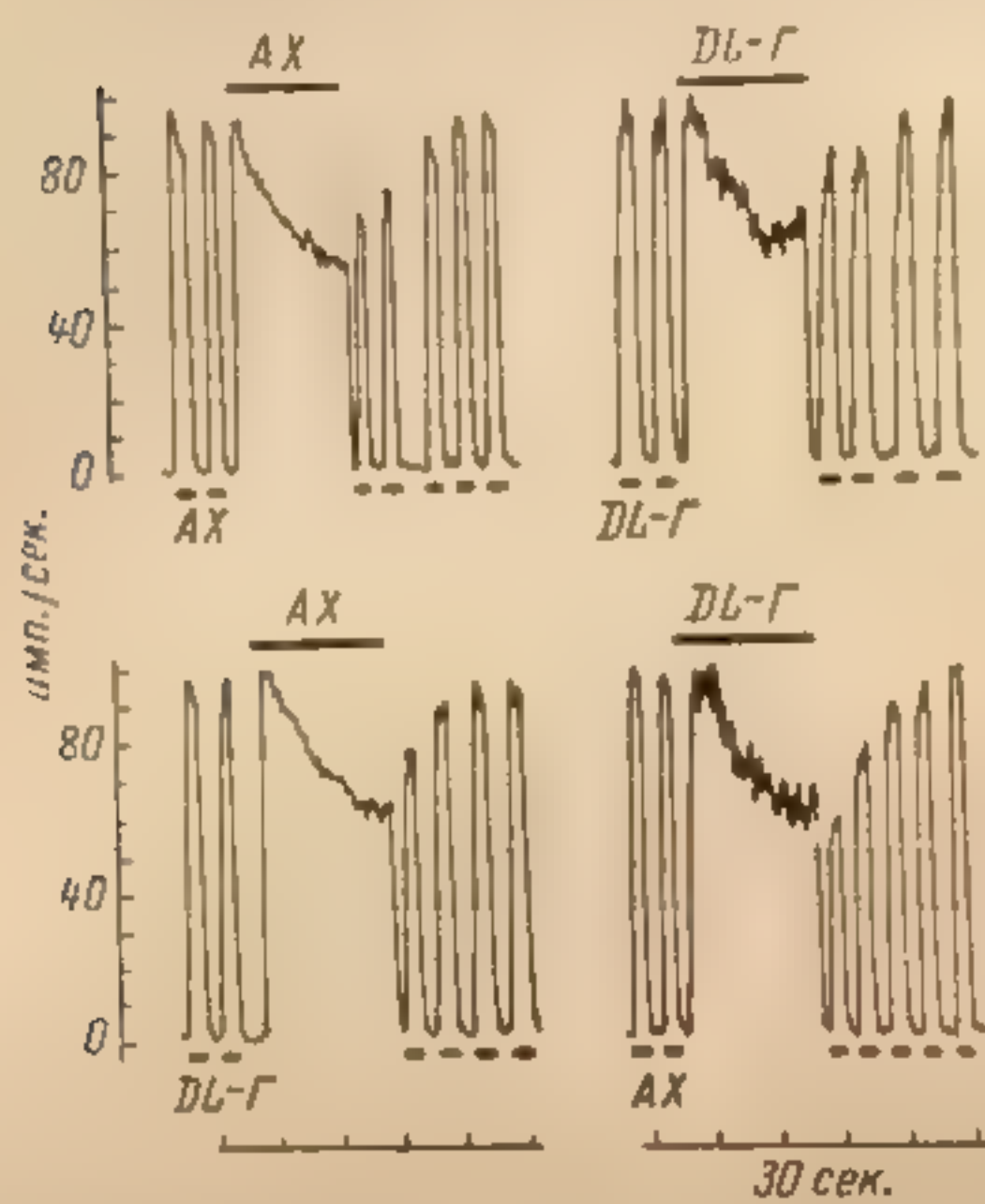
В соответствии с первой теорией, интенсивность действия вещества зависит от количества рецепторов, захваченных этим веществом, «сродства» вещества с молекулами рецептора и «внутренней активности». Число связанных рецепторов зависит от концентрации вещества. Сильно действующее вещество, которое вызывает возбуждение, будет иметь высокое «сродство» и высокую «внутреннюю активность». Все передатчики попадают в эту категорию. Сильно действующие антагонисты должны иметь высокое «сродство», но низкую «внутреннюю активность» и должны уменьшать число рецепторов, доступных передатчику. Чтобы объяснить феномен конкурентного антагонизма, при котором увеличивающаяся концентрация агониста преодолевает действие антагониста, эта теория привлекает дополнительное предположение наличия «запасных рецепторов», к тому же плохо объясняет феномен тахифилаксии или десенситизации.

Напротив, теория скорости взаимодействия исключает необходимость объяснения гипотетической «внутренней активности» и вполне удовлетворительно объясняет тахифилаксию и конкурентный антагонизм. Согласно этой теории, взаимодействие молекулы вещества с рецепторами всегда сопровождается одним и тем же эффектом: в нервной клетке может развиваться либо торможение, либо возбуждение в соответствии с участвующим рецептором. Интенсивность эффекта зависит от скорости, с которой молекулы вещества взаимодействуют с рецепторами. Эта скорость будет определяться двумя физико-химическими параметрами: концентрацией и константой ассоциации. Скорость, с которой передатчики соединяются



с рецепторами, будет уменьшаться по мере того, как рецепторы связываются, поскольку свободных рецепторов остается мало. Следовательно, чтобы поддержать высокую скорость ассоциации, необходима также высокая скорость диссоциации. Очевидно, именно в этом состоит разница между агонистами и антагонистами. Первые должны иметь высокие константы ассоциации и диссоциации, в то время как вторые — низкую константу диссоциации, связанную со сравнительно высокой константой ассоциации. Эта теория также предсказывает, что максимум эффекта, создаваемого антагонистом, должен быть наибольшим в момент первой его аппликации; далее ответ будет уменьшаться или исчезнет.

Известно, что клетки Рэншоу возбуждаются коллатеральными аксонами мотонейронов, которые иннервируют также скелетную мускулатуру.



Показано, что в обоих случаях синаптическая передача является холинергической. При электрофоретическом приложении АХ к клетке Рэншоу последняя возбуждается со сравнительно короткой задержкой (около 100 мсек.), которая, нужно думать, соответствует времени диффузии АХ

Рис. 2. Неспецифическая десенситизация спинальной клетки Рэншоу ацетилхолином (АХ) или DL-гомоистеиновой кислотой (DL-Г), вводимых в течение времени, обозначенного горизонтальными сплошными линиями. Частота разрядов клетки уменьшается во время длительной аппликации и постепенно восстанавливается при повторных коротких аппликациях того же вещества.

от места его выведения из электрода к рецепторным участкам. При этом частота разряда клетки внезапно достигает пика, а затем ответ, несмотря на продолжающееся приложение передатчика, постепенно ослабевает в течение 1 сек. до уровня, который заметно ниже пиковой частоты разряда (Curtis, Ryall, 1966a). Возникает «десенситизация». Скорость снижения частоты возрастает по мере того, как увеличивается концентрация АХ. Возбуждающее действие АХ обязано его взаимодействию с рецепторами, которые также чувствительны к никотину. Феномен ослабления для никотина несколько отличается от такового для АХ, и поэтому при действии этих веществ могут быть получены разные максимальные частоты разрядов. Эти различия легко могут быть объяснены в рамках теории «скорости взаимодействия», учитывая тот факт, что различные вещества могут иметь различные константы ассоциации и диссоциации. Десенситизация не является специфической для АХ в таких концентрациях, так как ответ клетки Рэншоу угнетается также при электрофоретическом приложении возбуждающих аминокислот (рис. 2). Поэтому необходимо предположить, что существует некоторая степень перекрестной десенситизации. Специфическая десенситизация (рис. 3) проявляется в том случае, когда постоянно прикладываются небольшие концентрации АХ. При таких условиях ответ клетки Рэншоу на большое количество АХ уменьшается, в то время как ответ на аминокислоты остается неизменным или даже возрастает. Эта специфическая десенситизация ацетилхолиновых рецепторов находится в полном соответствии с теорией скорости взаимодействия.

Конкурентный антагонизм может быть продемонстрирован также между АХ и курареподобными веществами. Небезынтересно, что ацетил-β-метил-



холин, который возбуждает клетки Рэншоу благодаря взаимодействию с М рецепторами иного рода, также специфически ослабляет чувствительность клетки к АХ. Поэтому можно предположить, что рецепторное взаимодействие для ацетил- $\beta$ -метилхолина таково, что он действует как антаго-

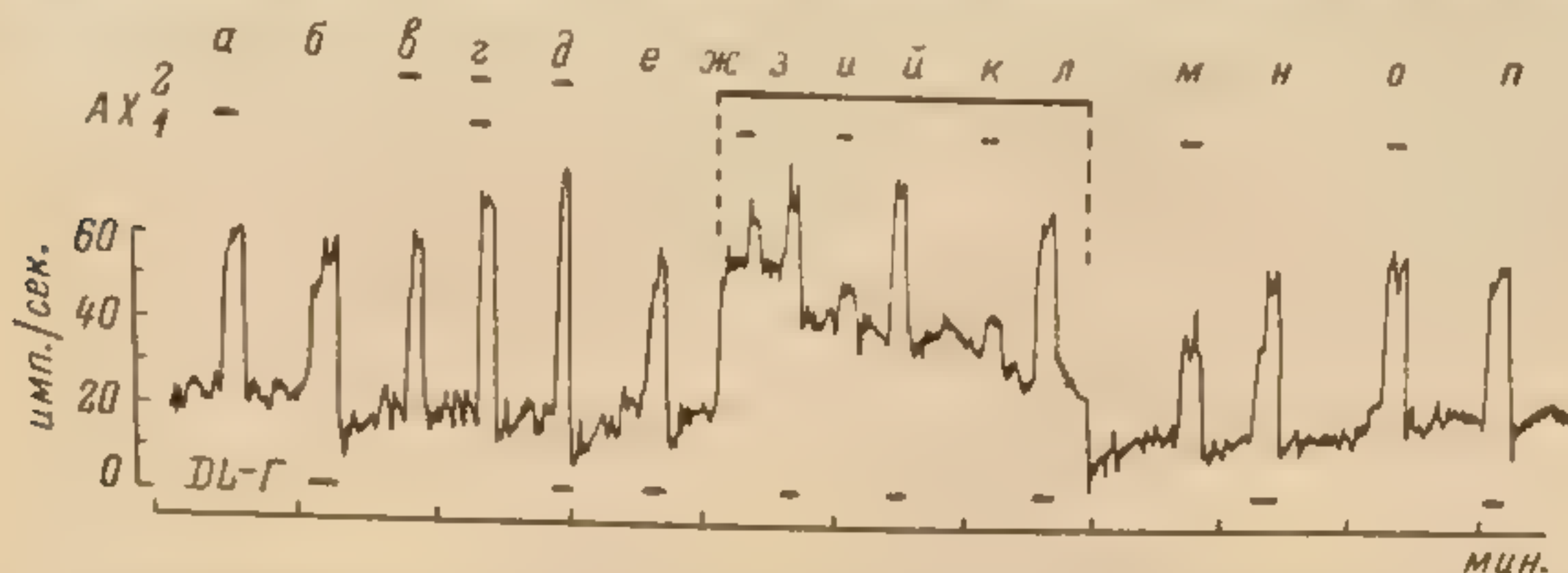


Рис. 3. Специфическая десенситизация клетки Рэншоу к ацетилхолину. Ацетилхолин (АХ) апплицировался электрофоретически из одного или двух каналов (1, 2) многоканального микроэлектрода, что представлено двумя рядами верхних горизонтальных линий (а, в, г, д, ж, и, к, м, о). DL-гомоцистеиновая кислота (DL-Г) апплицировалась из третьего канала микроэлектрода в периоды времени, обозначенные нижним рядом горизонтальных линий. Аппликация последней проводилась либо отдельно (б, е, н, п), либо в сочетании с АХ (д, з, й, л). Во время непрерывной аппликации АХ (ж—л) наблюдалось постепенное снижение начальной высокой частоты разрядов, сопровождающейся прогрессивным снижением максимальной частоты разрядов, вызываемых одновременной аппликацией АХ из обоих каналов. Несмотря на снижение частоты разрядов, комбинированное действие АХ и DL-Г (з, й, л) мало изменялось при этом.

нист для Н-холинорецепторов (имея высокую константу ассоциации, но низкую константу диссоциации) и одновременно как агонист М-холинорецепторов (имея высокие константы ассоциации и диссоциации). Следовательно, есть все основания считать, что нейроны спинного мозга реагируют с передатчиками и веществами в соответствии с теоретическими концепциями кинетики взаимодействия вещество—рецептор. Вещества могут препятствовать химической передаче в синапсах спинного мозга путем модификации этой кинетики.

#### Динамика постсинаптических процессов

После эффективного взаимодействия между передатчиком и рецептором в мембране развиваются процессы, которые приводят к возбуждению или торможению, изменяя либо проводимость мембраны в отношении к ионам с определенным гидратированным радиусом, либо вызывая неспецифическое увеличение ионной проводимости или другие изменения, протекающие без увеличения проводимости мембраны.

Когда спинальные нейроны деполяризуются до критического уровня, в соме нейрона развивается ПД, вызванный внезапным входящим током  $\text{Na}^+$ . Критический уровень деполяризации изменяется обратно пропорционально скорости деполяризации, из-за инактивации «натрий-переносящего» механизма. Местные анестетики, такие, как прокаин, действуют именно на связь между ПСП и ПД, устраняя ПД без каких-либо изменений мембранного потенциала или ПСП в спинальных нейронах (Curtis, Phillis, 1960). Тонкий механизм действия локальных анестетиков является предметом обсуждения; вероятно, сущность их действия на тело клетки не отличается от такового на нервных волокнах.

#### Удаление медиатора

Характерной чертой спинальных нейронов является их способность генерировать после прихода короткой афферентной волны постсинаптические изменения относительно короткой продолжительности. Временное



течение ПСП, как предполагают, связано с временными характеристиками действия передатчика на мембрану клетки. Оно не зависит от электрической постоянной времени мембраны (Eccles, 1964) и определяется скоростью удаления медиатора из области рецепторов или потерей чувствительности рецепторов к передатчику. Хотя десенситизация рецепторов и может играть важную роль в определении времени действия передатчика, имеется значительно больше предположений относительно удаления передатчика. Энзимы, разрушающие передатчик, представляют собой один из механизмов такого удаления. Холинэстераза, которая гидролизует передатчик АХ, обнаружена в спинном мозге, хотя ее точная локализация и функции еще недостаточно ясны. Антихолинэстеразные вещества оказывают заметный эффект на рефлексы спинного мозга, в основе которых может лежать действие этих веществ на холинергические синапсы спинного мозга (см. дальше). Моноамины НЭ и 5-НТ расщепляются ферментом моноаминоксидазой, которая также находится в спинном мозге. В настоящее время считают, что в периферических синапсах присутствие моноаминоксидазы не является необходимым для контроля продолжительности действия НЭ. Функцией моноаминоксидазы, возможно, является контроль концентрации передатчика в окончаниях (Carlsson, 1966; Weil-Malherbe, 1966). Более важным механизмом удаления этих моноаминов может быть их обратное поглощение самими синаптическими окончаниями (Kopin, 1967). Механизм обратного поглощения передатчиков может быть блокирован многими веществами, включая такие, как  $\alpha$ -адренергические блокирующие вещества, относящиеся к феноксibenзамину (антидепрессант имипрамин и транквилизатор хлорпромазин). Некоторые из эффектов их действия на спинной мозг могут быть отнесены к нарушению удаления передатчиков моноаминов.

## ТИПЫ ХИМИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В СПИННОМ МОЗГЕ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВ

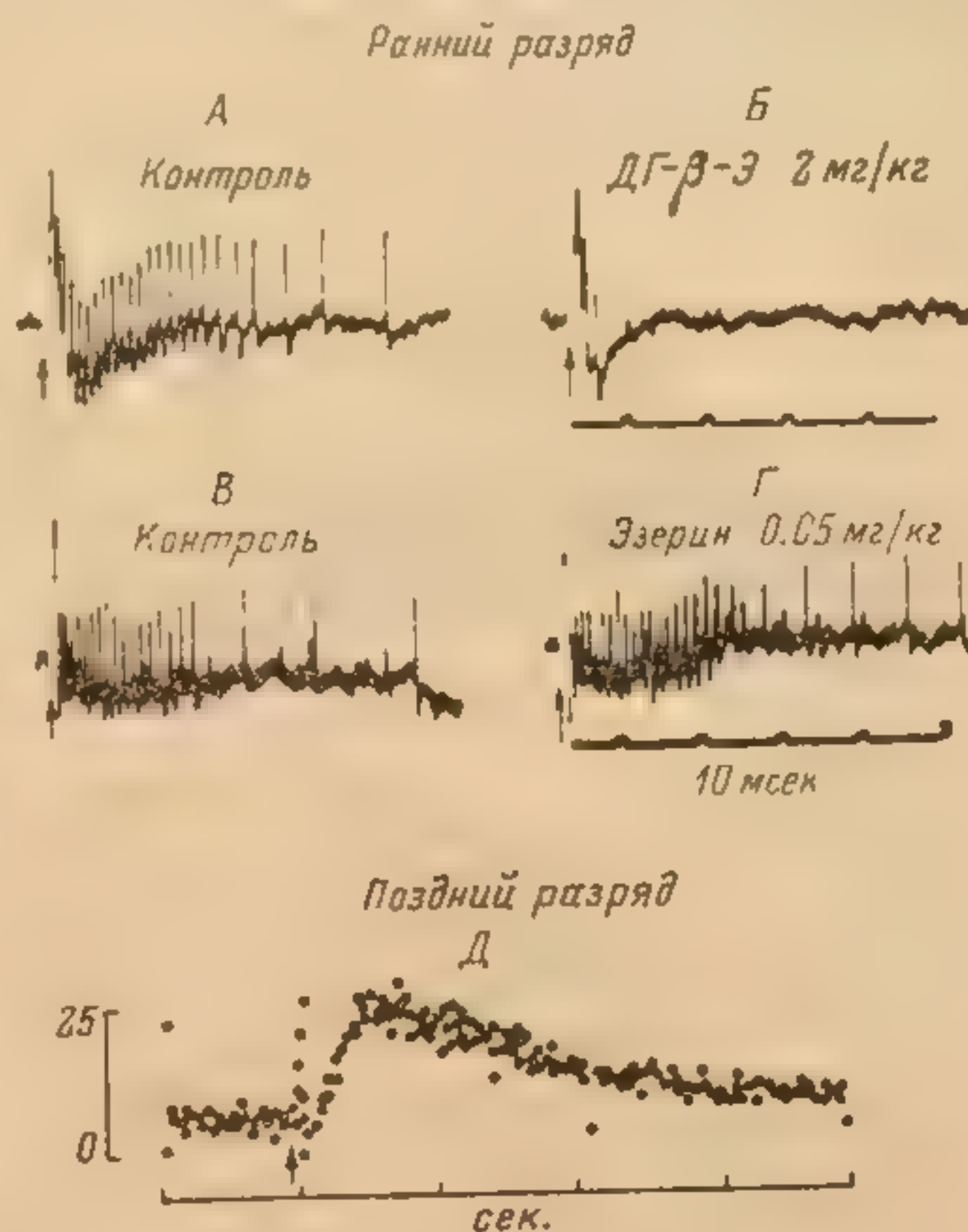
### Холинергическая передача в спинном мозге

АХ, вместе с его синтезирующими и гидролизующими ферментами — ацетилхолинтрансферазой (холинацетилазой) и ацетилхолинэстеразой, — давно обнаружены в головном и спинном мозге. Ранние наблюдения (Liljestrand et al., 1919; Merlis, Lawson, 1939; Bulbring, Burn, 1941) показали, что рефлексы спинного мозга могут быть изменены в результате действия таких веществ, как гиосцин и атропин, которые известны как антагонисты ацетилхолина в периферических М-холиночувствительных синапсах, и при действии физостигмина, который интактивирует холинэстеразу. Однако лишь спустя 10 лет после открытия Рэншоу (Renshaw, 1946) небольших спинальных интернейронов были получены первые недвусмысленные доказательства наличия холинергической передачи в ЦНС. Как было уже показано на рис. 1, эти специальные интернейроны возбуждаются моносинаптически импульсами аксонов коллатералей соматических мотонейронов; подобные клетки связаны и с сакральными парасимпатическими нейронами (De Groat, Ryall, 1968b). То, что мотонейронов скелетных мышечных волокон, было отчетливо показано тем, что внутривенное введение дигидро- $\beta$ -эритронидина (ДГ-3-Э), блокирующего нервно-мышечную передачу, блокирует также моносинаптическую возбуждение клеток Рэншоу (рис. 4), а эзерин увеличивает длительность их ответа (Eccles et al., 1954; Eccles et al., 1956; Curtis, Ryall, 1966a, 1966b). Внутривенное введение никотина или АХ вызывает повышение



частоты разряда этих нейронов, однако механизм такого действия АХ недостаточно ясен, поскольку четвертичные соединения азота не в состоянии проникнуть через гематоэнцефалический барьер. Возможно, что увеличение частоты импульсной активности нейронов является следствием периферического действия АХ. Такие возражения были успешно преодолены в 1958 г., когда удалось микроэлектрофоретически приложить АХ к клеткам Рэншоу и вызвать их возбуждение. Возбуждающее действие АХ при таком способе его применения может быть блокировано местным приложением ДГ-β-Э и, напротив, удлинено ингибиторами холинэстеразы (Curtis, Eccles, 1958). Другим важным подтверждением того, что АХ — передатчик в синаптических соединениях, образованных колла-

Рис. 4. Ранний и поздний разряды клетки Рэншоу в ответ на супра-максимальное раздражение вентрального корешка (стрелки). А и В — контрольные отведения ранних разрядов в двух опытах. На В ранний разряд заметно снизился после внутривенного введения 2 мг/кг дигидро-β-эритроидина (ДГ-β-Э). На Г видно, как после внутривенного введения эзерина (0.05 мг/кг) ранний разряд удлиняется. Д — поздний разряд, вызванный одиночным раздражением вентрального корешка; точки — суммарный результат 300 проб. Шкала слева — средняя частота имп./сек. Этот поздний разряд ослабевал при применении атропина, а ДГ-β-Э на него не действовал (эта проба на рисунке не показана).



тералами аксонов мотонейронов на клетках Рэншоу, является тот факт, что он выделяется из спинного мозга при антидромной активации вентральных корешков (Kuno, Rudomin, 1966).

Проведенные ранее исследования позволили сделать заключение, что АХ-чувствительные рецепторы клеток Рэншоу являются N-холинорецепторами, подобными таковым в моторной концевой пластинке. Однако более поздние исследования (Curtis, Ryall, 1966a, 1966b, 1966c) показали, что синаптические соединения клеток Рэншоу содержат также и M-холинорецепторы.

Пока еще ничего не известно об изменениях состояния мембраны во время возбуждения клеток Рэншоу, однако существует поразительное сходство течения возбуждающих процессов в клетках Рэншоу и клетках симпатического ганглия, где ранние и поздние фазы процесса возбуждения, связанные с активацией N- и M-рецепторов, изучены более детально. В клетках симпатического ганглия ответ, вызванный действием никотина, сопровождается увеличением проводимости мембраны, отсутствующим в более позднюю фазу ответа, связанную с активностью M-рецепторов.

Клетка Рэншоу может быть также примером того, как вещества, изменяющие синтез передатчика, могут влиять на характер синаптической передачи. Гемихолин, как известно, предотвращает синтез АХ путем влияния на поглощение холина — исходного субстрата для синтеза.



Длительное электрофоретическое приложение гемихолина к клеткам Рэншоу (Curtis, Quastel, 1965) при одновременной продолжительной стимуляции моторных аксонов градуально уменьшает синаптические ответы клетки, хотя последняя сохраняет способность возбуждаться веществами, приложенными микроэлектрофоретически.

Среди веществ, представляющих токсикологический интерес, заслуживает внимания ботулиновый токсин. Действие этого вещества приписывается блокированию механизма выделения АХ синаптическим окончанием. Существует лишь небольшое число противоречивых работ (Simpson et al., 1968) относительно центрального нейротоксического действия этих веществ. Однако показано, что прямая инъекция ботулотоксина в спинной мозг уменьшает синаптически вызванный разряд клеток Рэншоу при возбуждении коллатералей аксонов мотонейронов, не изменяя ответов клетки на прикладываемые АХ или пикотип (Brooks, 1963). Поэтому возможно, что холинергический механизм выделения центрального передатчика не менее подвержен действию токсина, чем периферический холинергический механизм. Вероятно, токсин не проникает легко через гематоэнцефалический барьер и действие его на центральную холинергическую передачу может проявляться только в том случае, когда нарушены функции гематоэнцефалического барьера или токсин минует его.

Несмотря на наличие данных о том, что внутриартериальное введение АХ возбуждает отдельные типы спинальных интернейронов, при исследовании действия АХ, приложенного микроэлектрофоретически, были обнаружены только непостоянные тормозные эффекты (Curtis et al., 1966; Engberg, Ryall, 1966). Иногда при микроэлектрофоретическом приложении АХ наблюдали возбуждение спинальных интернейронов (Weight, Salmoiraghi, 1966), однако этот эффект развивался с большим скрытым периодом, часто был двухфазным и потому трудно объяснимым. В настоящее время не существует данных, свидетельствующих о том, что какой-либо из этих эффектов в интернейронах спинного мозга обязан холинергическим синапсам. Тем не менее заключение о том, что клетки Рэншоу являются единственными спинальными нейронами, передатчиком в которых служит АХ, мы должны делать с некоторой осторожностью, ибо недавно выполненные работы (Gwyn, Wolstencroft, 1966; Gwyn et al., 1969) указывают на наличие восходящих и нисходящих спинальных волокон, в которых с помощью гистохимических методов обнаруживается холинэстераза. Остается установить, что фермент, который содержится в этих волокнах, участвует в холинергической передаче.

#### Моноамины и супраспинальный контроль нейронов спинного мозга

В настоящее время установлено (Carlsson et al., 1964; Dahlstrom, Fuxe, 1965), что наличие НЭ в спинном мозге всецело связано с нисходящими нервными волокнами, начинающимися от клеток латеральных областей ретикулярной формации ствола мозга. Эти данные были установлены благодаря особой гистохимической методике, позволяющей сделать видимыми амины внутри нервных волокон и терминалей (Falck, 1962). При помощи сходных методик было также показано, что в нисходящих нервных волокнах спинного мозга содержится 5-НТ. Эти наблюдения были подтверждены и биохимическими исследованиями. Как и следует ожидать, перерезка спинного мозга приводит к исчезновению этих аминов ниже места перерезки (Anden et al., 1964b). Электрическая стимуляция изолированных сегментов спинного мозга повышает освобождение аминов, что и должно быть в случае, если они являются медиаторами (Anden et al., 1969). Раньше считалось, что НЭ и 5-НТ не оказывают прямого действия

5. Возбуждающее действие 5-НТ на мотонейроны спинного мозга. Введение 5-НТ в спинной мозг приводит к возбуждению мотонейронов. Это действие 5-НТ на мотонейроны спинного мозга является прямым, так как оно не сопровождается изменением активности синапсов. Действие 5-НТ на мотонейроны спинного мозга является избирательным, так как оно не сопровождается изменением активности других типов нейронов. Действие 5-НТ на мотонейроны спинного мозга является кратковременным, так как оно не сопровождается изменением активности мотонейронов в течение длительного времени. Действие 5-НТ на мотонейроны спинного мозга является обратимым, так как оно не сопровождается изменением активности мотонейронов после прекращения введения 5-НТ.

(Lundberg, 1964, 1966). Вещество передних ро- они мотонейроны и лагается в этой же тееких аппликаций Ryall, 1966), поэтоты играют существапси не расположенГем не менее эти слаазано, что они синаптической мембgulate, Engberg, 19тара. К сожалениюметными, измененПреганглии столбы серого вещестей спинного мозгаиции моноаминососновании анатомичота расположенывремя это было п1966).

Симпатический от супраспинального лены и, вероятно, мсодержание волокиконтроля. Хотя ешсвязей между нисхсставленные данныеэкспериментов с

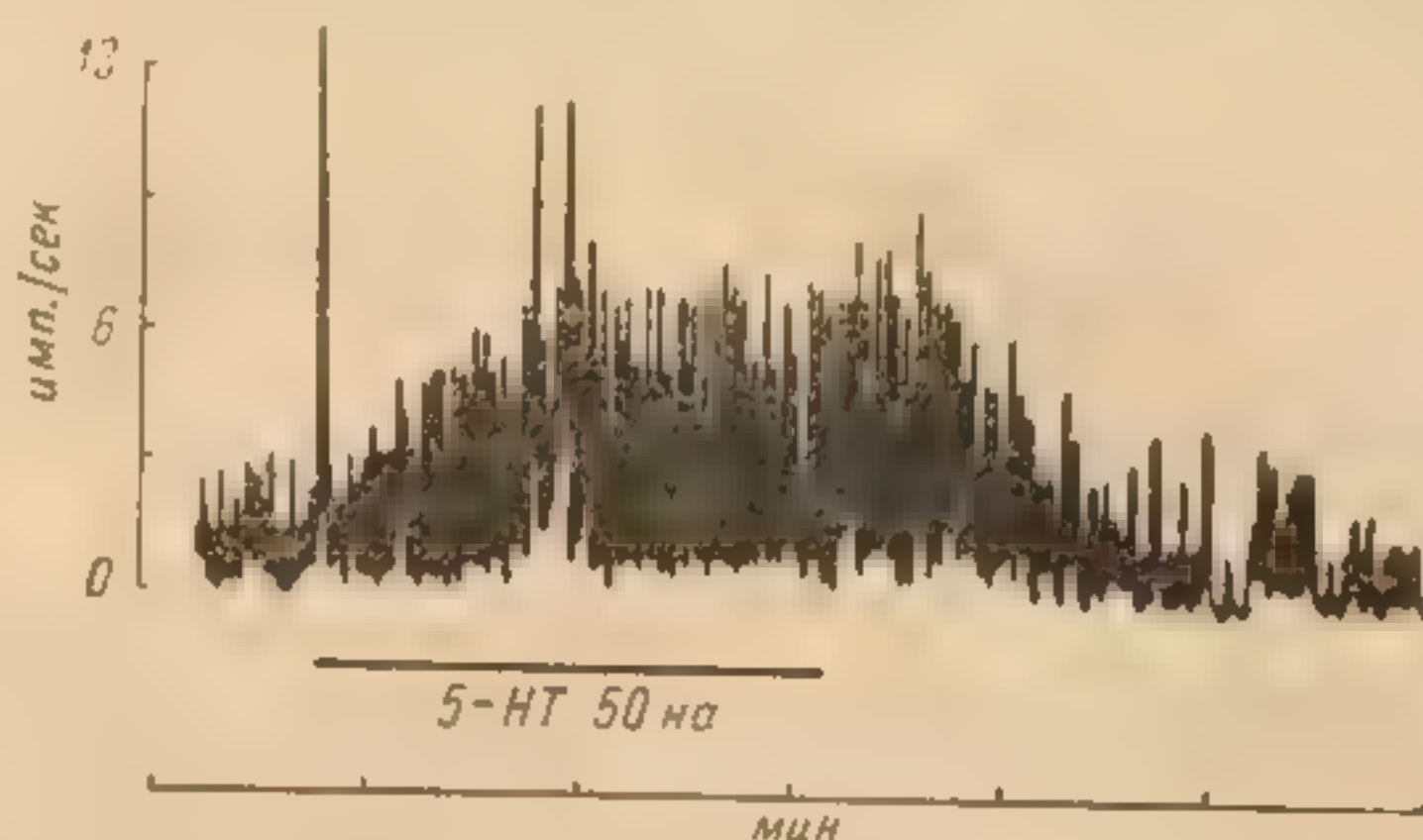


на нейроны спинного мозга, но позже было показано (Engberg, Ryall, 1966), что эти вещества обладают мощным депрессивным действием на одни нейроны спинного мозга и возбуждающим — на другие.

Нейроны спинного мозга могут быть разделены на три обширные группы: мотонейроны, симпатические и сакральные парасимпатические преганглионарные нейроны и интернейроны. Исходя из этого представляется весьма удобным рассмотрение супраспинального контроля каждой указанной группы отдельно.

**Мотонейроны.** Хотя мотонейроны обладают моносимпатическими возбуждающими связями с рядом нисходящих трактов спинного мозга (Willis et al., 1966; Grillner et al., 1968, 1969; Grillner, Lund, 1968; Lund, Pompeiano, 1968), роль этих связей, вероятно, менее существенна, чем роль обширного контроля, осуществляемого через интернейроны

Рис. 5. Возбуждающее влияние 5-гидрокситриптамина (5-НТ), апплицированного электрофоретически током в 50 на к симпатическому преганглионарному нейрону спинного мозга кошки. Обращает на себя внимание нерегулярный «вспышечный» тип разрядов, который становится особенно заметным при аппликации 5-НТ.



(Lundberg, 1964, 1967). Моноаминосодержащие волокна обнаружены в веществе передних рогов спинного мозга, но неизвестно, иннервируют ли они мотонейроны или интернейроны, большое количество которых располагается в этой же области. Угнетающее действие микроэлектрофоретических аппликаций НЭ и 5-НТ на мотонейроны незначительно (Engberg, Ryall, 1966), поэтому вряд ли можно считать, что эти вещества как медиаторы играют существенную роль в мотонейронных синапсах (если эти синапсы не расположены на дендритах на значительном расстоянии от сомы). Тем не менее эти слабые эффекты НЭ представляют интерес, так как было показано, что они сопровождаются небольшой гиперполяризацией постсинаптической мембраны (Biscoe et al., 1966; Phillis et al., 1968; Bruggencate, Engberg, 1969), что характерно для действия тормозного медиатора. К сожалению, на тех нейронах, где такие влияния НЭ были более заметными, изменения мембранного потенциала пока не изучались.

**Преганглионарные нейроны.** Интермедиолатеральные столбы серого вещества грудного отдела спинного мозга — одна из областей спинного мозга, в которой выявлена наибольшая плотность флуоресценции моноаминосодержащих терминалей. Длительное время только на основании анатомических данных считалось, что в этой части спинного мозга расположены симпатические преганглионарные нейроны; в последнее время это было подтверждено электрофизиологически (Hongo, Ryall, 1966).

Симпатический эфферентный выход в значительной степени зависит от супраспинального контроля; спинальные рефлексy здесь менее выражены и, вероятно, менее важны. Поэтому возможно, что нисходящие аминосодержащие волокна играют важную роль в механизме супраспинального контроля. Хотя еще нет убедительных доказательств моносинаптических связей между нисходящими трактами и симпатическими нейронами, представленные данные дают основания для проведения фармакологических экспериментов с использованием микроэлектрофоретической методики,



особенно после того, как Анден и др. (Anden et al., 1964a) на основании косвенных данных с инъекцией инсулина предположили, что пути, содержащие 5-НТ, оказывают тормозящие влияния на симпатические нейроны. Однако, в отличие от экспериментов с инсулином, было установлено, что микроэлектрофоретическое приложение 5-НТ стойко возбуждает симпатические нейроны (рис. 5) в верхних сегментах грудного отдела (De Groat, Ryall, 1967; Ryall, 1967). Поскольку симпатические нейроны являются единственным классом спинальных клеток, которые устойчиво отвечают таким образом на 5-НТ, то такие результаты говорят в пользу существования 5-гидрокситриптаминергических путей, заканчивающихся моносинаптическими возбуждающими синапсами на симпатических нейронах. Противоречивые данные, полученные с помощью непрямых мето-

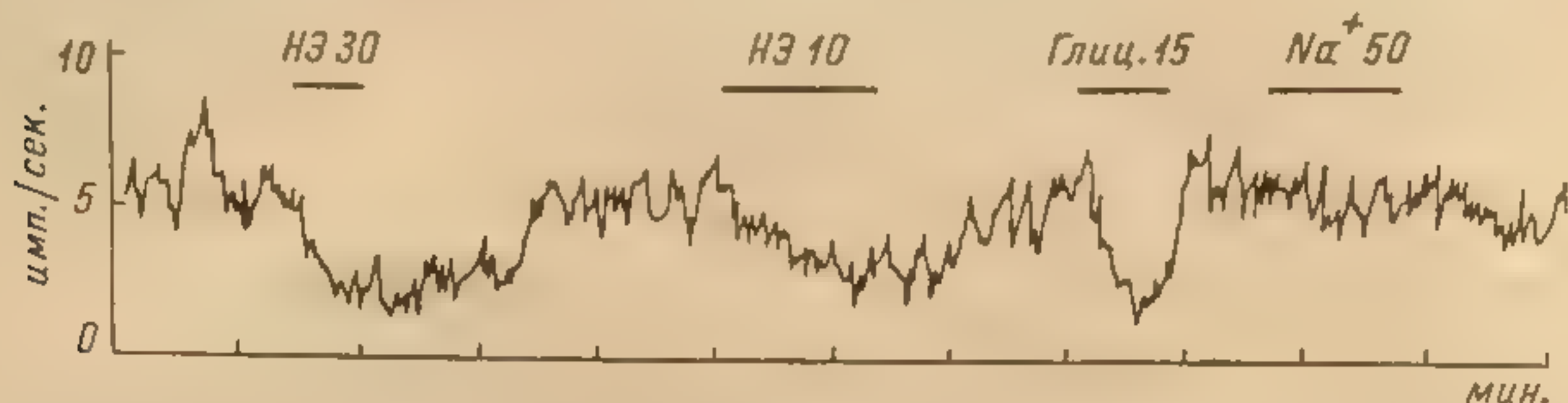


Рис. 6. Депрессивное действие микроэлектрофоретических аппликаций норэпинефрина (НЭ) и глицина (Глиц.) на частоту разрядов парасимпатического преганглионарного нейрона сакрального отдела спинного мозга кошки. НЭ апплицировался электрофоретическим током в 30 или 10 на. Для аппликаций глицина использовались толчки тока в 15 на. Для контроля вводились ионы  $\text{Na}^+$  с помощью тока в 50 на.

Время аппликации веществ указано горизонтальными линиями.

дов, несомненно могут быть отнесены к эффектам 5-НТ на спинальные интернейроны.

В отличие от 5-НТ, НЭ тормозит активность некоторых симпатических нейронов верхних сегментов грудного отдела и не влияет на активность симпатических нейронов нижних грудных сегментов. Отсутствие четкости в результатах, полученных при применении НЭ, показывает, что если это вещество освобождается как тормозной медиатор из терминалей нисходящих путей, образующих моносимпатические связи с симпатическими нейронами, то норадренергические волокна должны быть распределены только в части нейронной популяции, которую можно отделить от других клеток по их функциональным признакам. Возможно также, что НЭ как медиатор функционирует в дендритных синапсах симпатических нейронов и поэтому может оказывать лишь незначительное влияние на возбуждение, которое вызывается синапсами, расположенными ближе к соматической клетке.

Алкалоиды раувольфии и особенно резерпин вызывают ряд эффектов в ЦНС, включая эффекты в симпатической системе. Хорошо известно, что резерпин вызывает истощение моноаминов в нервных окончаниях. Действие резерпина на вегетативную нервную систему может быть отнесено частично за счет изменения супраспинального контроля симпатических нейронов не только на супраспинальном, но и на спинальном уровне.

Моноаминосодержащие волокна, нисходящие в спинной мозг из ствола мозга, заканчиваются также в интермедиолатеральной области сакрального отдела спинного мозга. В этой области расположены парасимпатические нейроны, иннервирующие органы таза (De Groat, Ryall, 1968b). Нейрофизиологическими исследованиями установлено, что при интактном спинном мозге не наблюдается рефлекторного возбуждения сакральных парасимпатических нейронов (De Groat, Ryall, 1969). Единственным путем



их возбуждения являются длинные восходящие и нисходящие тракты спинного мозга. Слабый спинальный рефлекс, наблюдающийся после перерезки спинного мозга, может быть связан с реорганизацией интраспинальных путей. В противоположность возбуждающему действию на симпатические нейроны, 5-НТ и НЭ оказывают на парасимпатические нейроны только тормозящие воздействия (рис. 6). Таким образом, нет пока еще данных, подтверждающих медиаторную роль каждого из этих веществ в моносинаптической передаче возбуждения от нисходящих путей. Экспериментальные наблюдения не исключают возможности существования нисходя-



Рис. 7. Влияние порадриналина (НА) и нембутала на разряды спинальных интернейронов, вызванные одиночным раздражением большеберцового нерва (в 10 раз превышающем пороговое) на неанестезированной кошке. Обращает на себя внимание, что одиночный вызванный потенциал действия, оставшийся после применения нембутала, не угнетается НА. Этот ранний разряд был устойчивым к НА и до введения нембутала. Таким образом, нембутал уменьшает длительность разряда, но не действует как антагонист НА.

А — контрольное отведение; Б — уменьшение разрядов во время электрофоретической аппликации НА (ток 40 нА); В — контрольное отведение после прекращения аппликации НА; Г — контрольное отведение во время электрофоретической аппликации  $Na^+$  (ток 40 нА); Д — уменьшение разрядов после внутреннего введения нембутала (5 мг/кг); Е — дальнейшее уменьшение разрядов при внутривенном введении дополнительной дозы нембутала (+5 мг/кг); Ж — то же, что и на Е, но при большой скорости развертки; З — то же, что и на Ж, но во время аппликации НА.

щей тормозной системы, образующей моносинаптические связи с парасимпатическими нейронами, что должно еще быть показано при помощи нейрофизиологических методик.

**Интернейроны.** Моноаминсодержащие нисходящие волокна обнаруживаются в больших количествах среди интернейронов дорсального рога. Установлено также, что НЭ, будучи приложенным микроэлектрофоретически, оказывает мощное тормозное действие на многие интернейроны (рис. 7) люмбального и торакального отделов спинного мозга (Engberg, Ryall, 1966; Weight, Salmoiraghi, 1966). 5-НТ оказывает сходное, но более слабое действие. Имеется некоторая связь между числом нейронов различных слоев серого вещества, тормозимых НЭ, и распределением аминсодержащих окончаний (Engberg, Ryall, 1966). Правда, иногда при этом наблюдаются и возбуждающие эффекты, но они обычно возникают после длительной задержки и характеризуются медленным развитием. Можно предположить, что это не прямое действие, вызываемое активностью соседних нейронов. Рецепторы мембраны, чувствительные к НЭ, по-видимому, отличаются от известных периферических рецепторов, так как на них одинаково заметно влияют и *d*-, и *l*-формы НЭ (Engberg, Ryall, 1966). Изопротеренол при этом неэффективен, а тормозящие эффекты четко не снимаются при использовании различных антагонистов адреналина



для  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов (Biscoe et al., 1966; Engberg, Ryall, 1966). Микро-электрофоретическое применение многих из этих антагонистов маскировалось побочными их влияниями, которые, по-видимому, связаны с присущими им свойствами местных анестетиков. Указанные эксперименты как будто показывают, что аминергические нисходящие системы устанавливают моносинаптические тормозные связи со спинальными интернейронами. Большая часть фармакологических данных также совпадает с

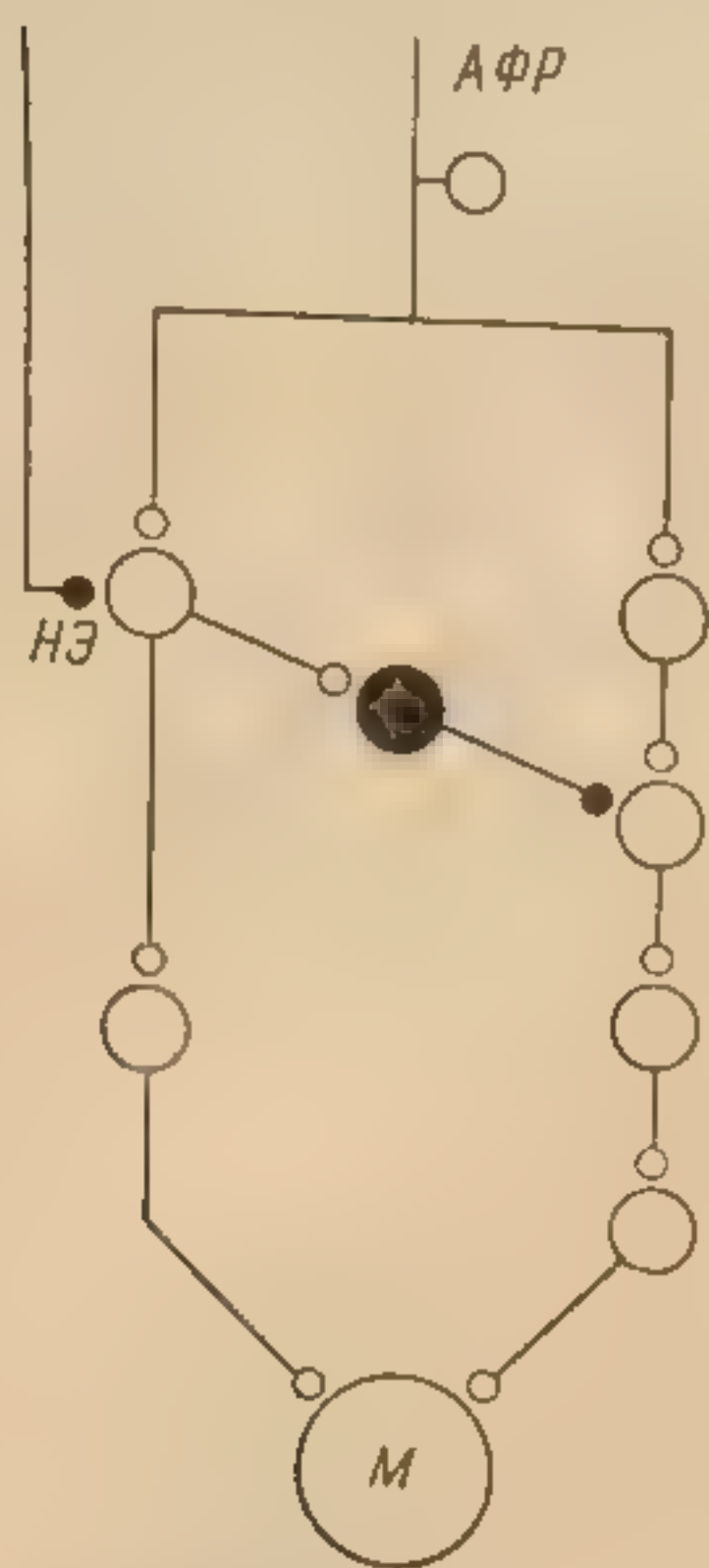


Рис. 8. Упрощенная схема, иллюстрирующая предполагаемое тормозное действие бульбо-спинальных трактов, содержащих НЭ, на активность спинальных рефлексов, вызываемых раздражением афферентов флексорного рефлекса (АФР). Представлены две интернейронные цепи. Короткая цепь слева обуславливает возникновение коротколатентных эффектов в мотонейронах (М) и другие коротколатентные эффекты (не представлено на рисунке). Длинная цепь справа обуславливает развитие длиннолатентных эффектов в мотонейронах и других клетках. Существует предположение, что коротколатентные влияния (через короткую интернейронную цепь) сопровождаются одновременным торможением длиннолатентных влияний (через длинную интернейронную цепь) посредством тормозного пути между этими двумя цепочками, обозначенного затухающим интернейроном. Экспериментальные данные указывают на то, что нисходящие НЭ содержащие коротколатентных эффектов, приводя этим к растормаживанию длиннолатентных эффектов.

этим предположением и показывает к тому же, что аминергические системы, по-видимому, относятся к системам тонического нисходящего контроля спинальных рефлексов (рис. 8), воздействуя через интернейроны

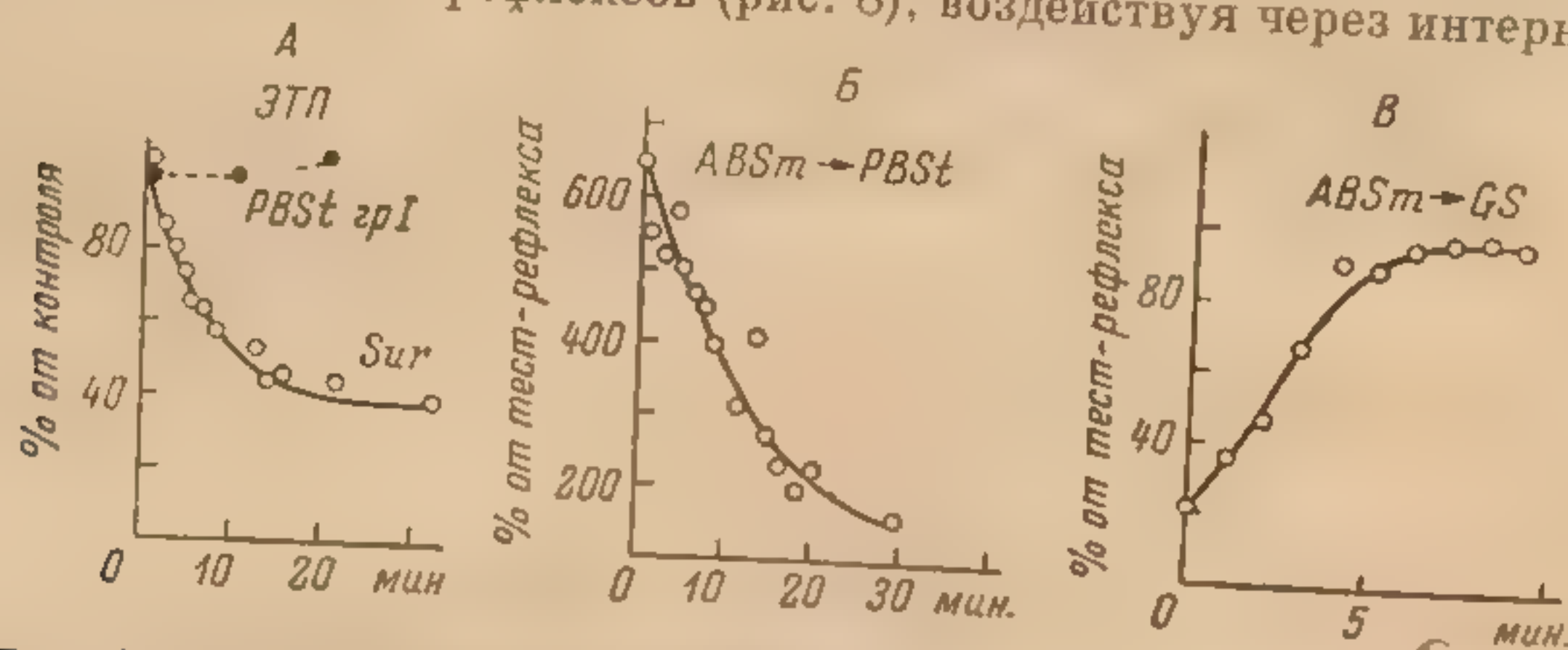


Рис. 9. Временное влияние резерпина на активность спинальных рефлексов, вызванных раздражением афферентных волокон флексорного рефлекса.

А — угнетение электротонического потенциала дорсального корешка (ЭТП), вызванного раздражением кожных афферентных волокон (п. suralis), и отсутствие такого эффекта, если ЭТП вызван раздражением афферентных волокон группы I п. posterior biceps — semitendinosus (PBSt); Б — угнетение возбуждающего действия кондиционирующего раздражения высокопороговых мышечных афферентов п. ant. biceps semitendinosus (ABSm) на моносинаптический рефлекс, вызванный в флексорных мотонейронах раздражением PBSt; В — такое же угнетение реципрокного торможения экстензорного моносинаптического рефлекса. Резерпин был введен внутривенно спустя 3 часа после применения ингибитора аминоксидазы (иналамида) в дозе 50 мг/кг (Эти эффекты не наблюдаются на хронических спинальных кошках).

(Lundberg, 1964; Anden et al., 1966a; Anden et al., 1966b, 1966c; Engberg et al., 1968a). Состояние децеребрации характеризуется тоническим облегчением экстензорных рефлексов и реципрокным торможением флексорных рефлексов. У спинальных кошек экстензорная ригидность исчезает,



повышаются флексорные рефлексy. В лаборатории Лундберга показано, что внутривенное введение дигидроксифениламина (ДОПА), предшественника НЭ, или 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ), предшественника 5-НТ, вызывает у спинальных кошек реакции, сходные с рефлексами, наблюдаемыми на децеребрированных кошках. Развитие этих эффектов предотвращается предварительным применением ингибиторов фермента декарбоксилазы, которая превращает ДОПА в допамин и 5-ГТФ в 5-НТ, и усиливается предварительным применением ингибиторов моноаминоксидазы, которая разрушает амины, содержащиеся внутри нервных окончаний. Эти эксперименты приводят к созданию спекулятивной гипотезы о том, что предшественники входят в окончания перерезанных нисходящих путей, где в обычных условиях из них синтезируются медиаторы, в результате чего нарастает концентрация последних внутри терминалей и увеличивается скорость их спонтанного освобождения. Действие резерпина в опытах (Engberg, Lundberg et al., 1968a, 1968b) на острых спинальных кошках после предварительного применения ингибиторов аминоксидазы (рис. 9) хорошо укладывается в эту гипотезу. Резерпин блокирует механизмы накопления моноаминов. Это приводит к их освобождению из терминалей при условии, что амины не разрушаются моноаминоксидазой. После перерезки спинного мозга с последующей дегенерацией нисходящих волокон резерпин больше не вызывает столь характерного эффекта. Внутривенное применение больших доз феноксibenзамина — антагониста  $\alpha$ -адренергических рецепторов — снимает эффекты, вызываемые ДОПА. Антагонистическое действие феноксibenзамина на эффекты, вызванные ДОПА в спинном мозге, скорее связано с его влиянием на механизм накопления амина, чем с его действием на рецепторы постсинаптической мембраны (Engberg, Ryall, 1966).

В заключение необходимо отметить, что НЭ и 5-НТ, по-видимому, являются передатчиками от нисходящих волокон к интернейронам, преганглионарным нейронам и, вероятно, к мотонейронам. Если это так, то они могут представлять важную контролирующую систему в спинном мозге. Такой вывод будет более убедительным, когда будут найдены соответствующие специфические антагонисты для этих веществ и эффекты влияния этих антагонистов будут сравнимы с ответами нейронов на локально примененный медиатор и с ответами, вызываемыми избирательной стимуляцией соответствующих моноаминсодержащих волокон.

#### Аминокислоты и процессы возбуждения и торможения в спинном мозге

Существуют лишь три аминокислоты, интересующие нас с точки зрения участия их в синаптической передаче. Две из них — основные аминокислоты, которые можно рассматривать как синаптические передатчики торможения в нервной системе, — это глицин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Третья — глутаминовая кислота (кислая аминокислота) — возможный синаптический передатчик возбуждения.

Хотя распределение этих аминокислот в гомогенате мозга отличается от такового для АХ, однако этот факт ни в коей мере не противоречит предположению о возможной роли аминокислот как синаптических передатчиков.

Глутаминовая кислота содержится в ЦНС в довольно высокой концентрации, и ее микроэлектрофоретическая аппликация сопровождается деполяризацией почти всех центральных нейронов (Curtis, Watkins, 1965; Curtis, 1966). Развитие деполяризации обязано взаимодействию глутаминовой кислоты с рецепторами только внешней стороны клеточной мембраны, так как при внутриклеточном введении в мотонейроны она не



вызывает видимых изменений мембранного потенциала. Равновесный потенциал деполяризации, вызванной аминокислотой, более отрицателен, чем таковой для ВПСН. Это несоответствие может скорее быть связано с различием, которое существует между локализацией популяции рецепторов, доступных действию микроэлектрофоретически приложенной аминокислоты, и рецепторов, которые испытывают действие истинного передатчика, выделяемого пресинаптическими терминалями, чем отражать истинное различие равновесных потенциалов (такое различие должно указывать на различия в ионных механизмах, сопровождающих деполяризацию).

Кроме данных о деполяризующем действии кислых аминокислот, родствен-

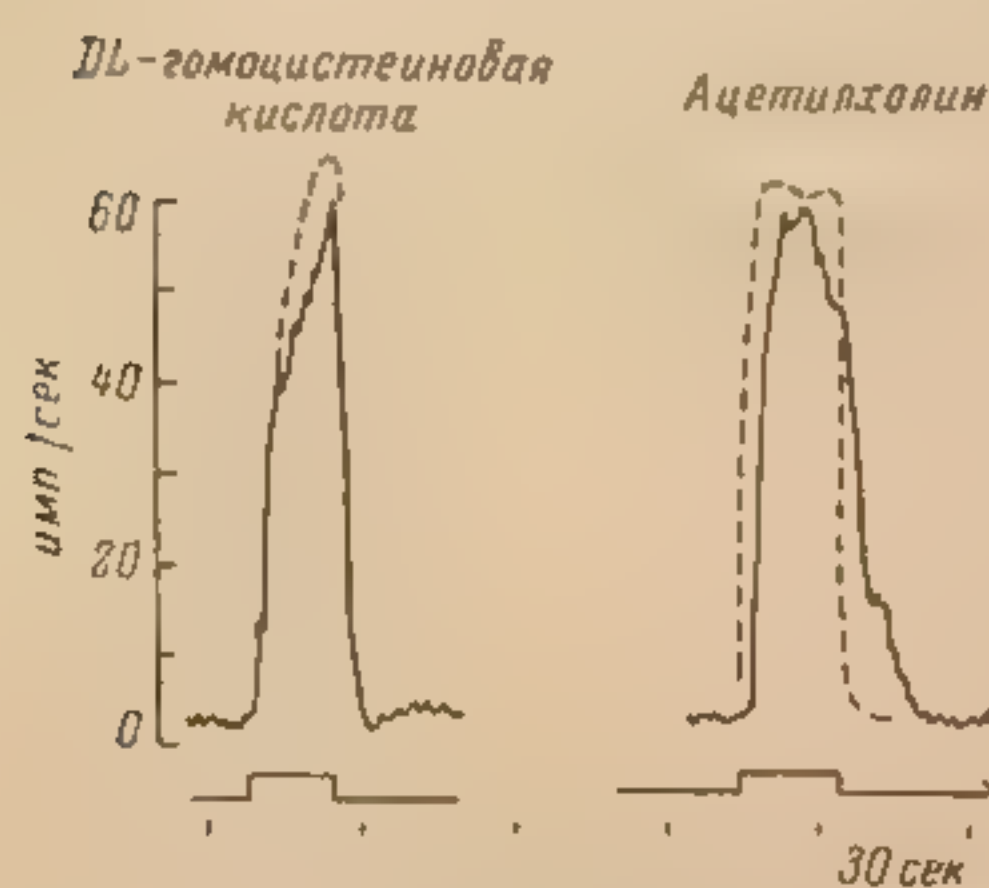


Рис. 10. Сравнение активности клетки Рэншоу (прерывистая линия) и нейрона ядер таламуса (сплошная линия). Высокочастотный разряд клетки Рэншоу и передающего таламокортикального нейрона в ответ на электрофоретическое приложение DL-гомоцистеиновой кислоты и ацетилхолина (нижняя линия). Ответы клеток наложены друг на друга, и поэтому видно, что действие АХ на таламический нейрон развивалось медленнее, чем его действие на клетку Рэншоу. (Curtis, 1965).

Отметка времени — 30 сек.

венных глутаминовой кислоты, мало известно об их роли как возбуждающих передатчиков.

Возбуждающее действие гомоцистеиновой и глутаминовой кислот на клетку Рэншоу и клетку таламического ядра представлено на рис. 10. Подобные влияния можно наблюдать во многих отделах нервной

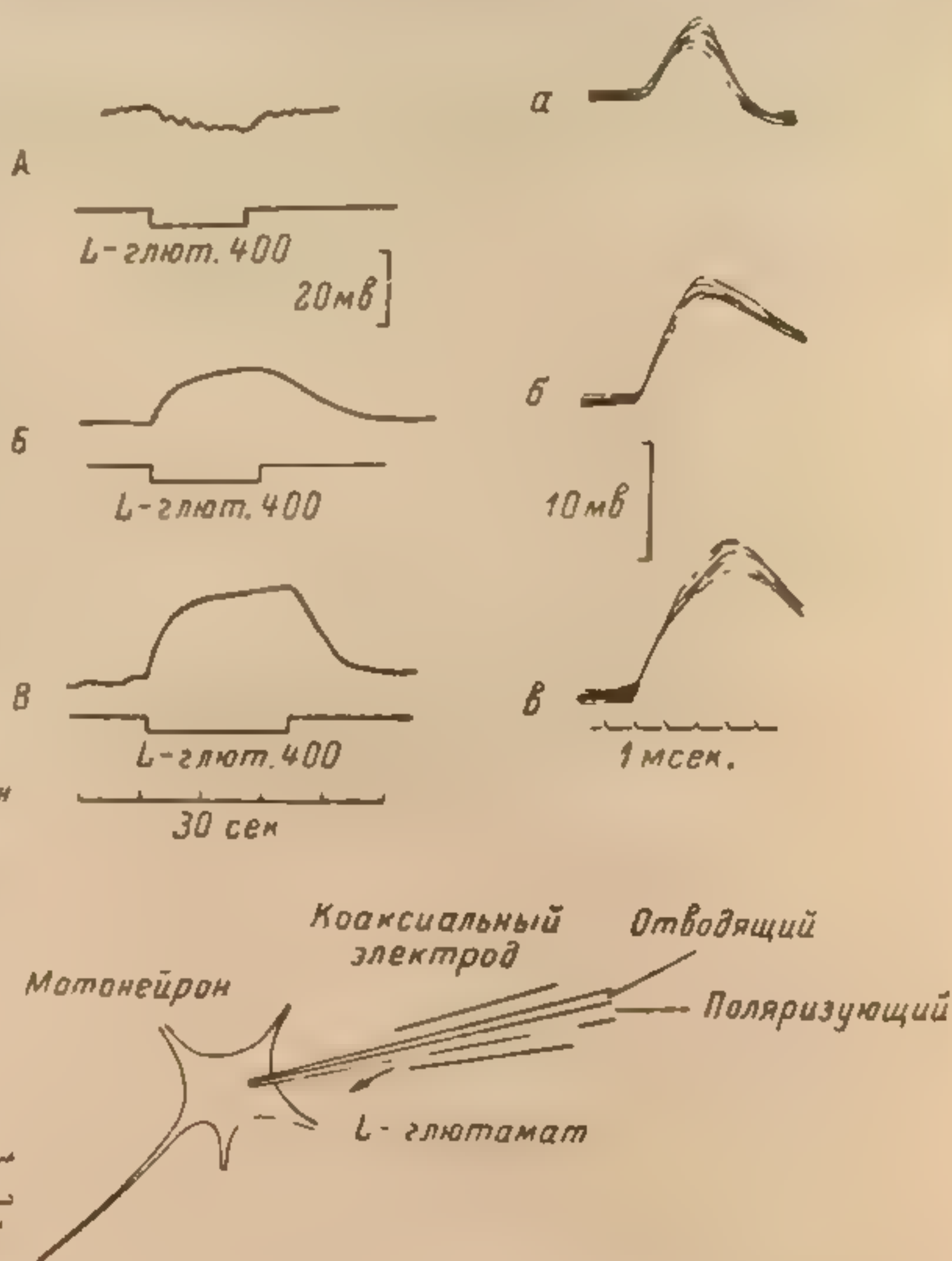


Рис. 11. Потенциалы, отводимые от мотонейрона длинного сгибателя пальцев (FDL) при помощи одного канала двухствольного внутриклеточного электрода в ответ на внеклеточное приложение L-глутаминовой кислоты (А—В) и электрическую стимуляцию низкочастотных афферентных волокон FDL (а—в). Ток в 400 на использовался для электрофоретического приложения аминокислоты из наружной пипетки коаксиального электрода; время электрофоретического приложения указано на нижней линии в А, В и В. Ответы на В и в получены при уровне потенциала покоя в 58 мВ, ответы на А и а — во время пропуска деполяризующего тока в 30 на через второй канал внутриклеточного микроэлектрода, ответы на В и в — при пропускании гиперполяризующего тока в 30 на. На всех осциллограммах отклонение луча вверх соответствует деполяризации. (Curtis, 1965).



системы, включая нейроны коры головного мозга, нейроны ствола мозга, клетки Пуркинье мозжечка и все типы нейронов спинного мозга.

Внутриклеточные отведения, полученные при таких исследованиях, дают нам возможность делать определенные предположения о механизмах, вовлекаемых при этом в действие. Схема таких исследований приведена на рис. 11.

Видно, что изменения при снижении мембранного потенциала вызываются проходящим через мембрану выходящим током; произошло извращение «глутаминового» деполяризационного потенциала в гиперполяризационный потенциал. Возбуждающий ПСП не извратился, хотя амплитуда его заметно уменьшилась. Следовательно, существует различие между равновесным потенциалом для ВПСН и равновесным потенциалом для изменений, вызванных аминокислотой. Если же через мембрану клетки пропускать ток обратного, гиперполяризующего направления, то происходила

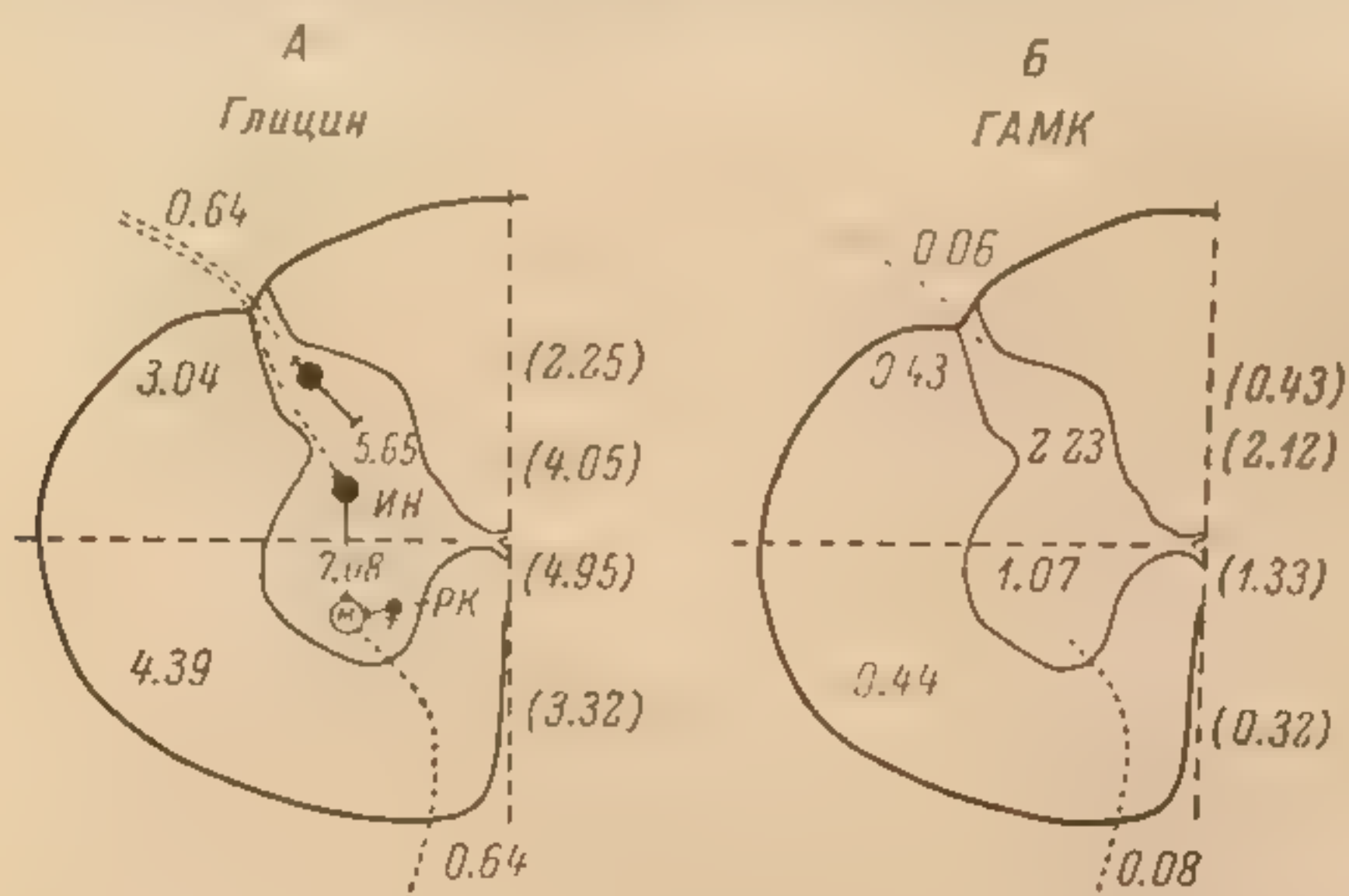


Рис. 12. Распределение глицина (А) и ГАМК (Б) в спинном мозге (мкМ/г) (Graham et al., 1967; Davidoff et al., 1967в). На схеме поперечного среза половины сегмента поясничного отдела спинного мозга показаны дорсальные и вентральные корешки, белое и серое вещество и приблизительная локализация интернейронов (ИН), мотонейронов (МК) и клеток Рэншоу (РК). Горизонтальная линия, проходящая через центральный канал, делит мозг на дорсальную и вентральную части. Цифрами в скобках указана концентрация вещества после авоксического разрушения спинальных интернейронов. (Curtis, 1969).

потенциация как деполяризации, вызванной аминокислотами, так и возбуждающего постсинаптического потенциала (рис. 11, В, е).

Таким образом, эффекты, вызываемые действием на клетку аминокислот, более или менее сходны с теми, которые можно наблюдать при воздействии истинных возбуждающих передатчиков. И хотя подробных исследований трансмембранных ионных токов при этом не проводилось, можно думать, что в обоих случаях эффекты создаются одними и теми же ионами. Все это является доказательством того, что глутаминовая кислота — в какой-то мере возбуждающий передатчик или, точнее говоря, передатчик в большинстве возбуждающих синапсов. Единственное, что необходимо было бы сделать для подтверждения вышесказанного, — это отыскать такое фармакологическое вещество, которое явилось бы антагонистом деполяризующего действия, вызываемого как естественным возбуждающим передатчиком, так и глутаминовой кислотой. Такое вещество позволило бы идентифицировать также те синапсы, на которых аминокислоты действуют как возбуждающие передатчики.

Несколько лучше обстоит дело с основными аминокислотами — вероятными тормозными передатчиками. Первой аминокислотой, рассмот-



ренной с этой точки зрения, была ГАМК. Высокие концентрации ее были обнаружены в мозге и в некоторых частях периферической нервной системы. Глицин также встречается в больших количествах в ЦНС. Считают, что в спинном мозге глицин, вероятно, содержится в интернейронах. И поскольку глицин оказывает лишь слабое действие на нейроны ствола мозга (Curtis, Hosli, Johnston, 1968), то это вещество долгое время не считали синаптическим передатчиком. Однако в последнее время интерес к глицину как к возможному тормозному синаптическому передатчику, особенно в спинном мозге, значительно возрос (Curtis, Hosli, Johnston, Johnston,

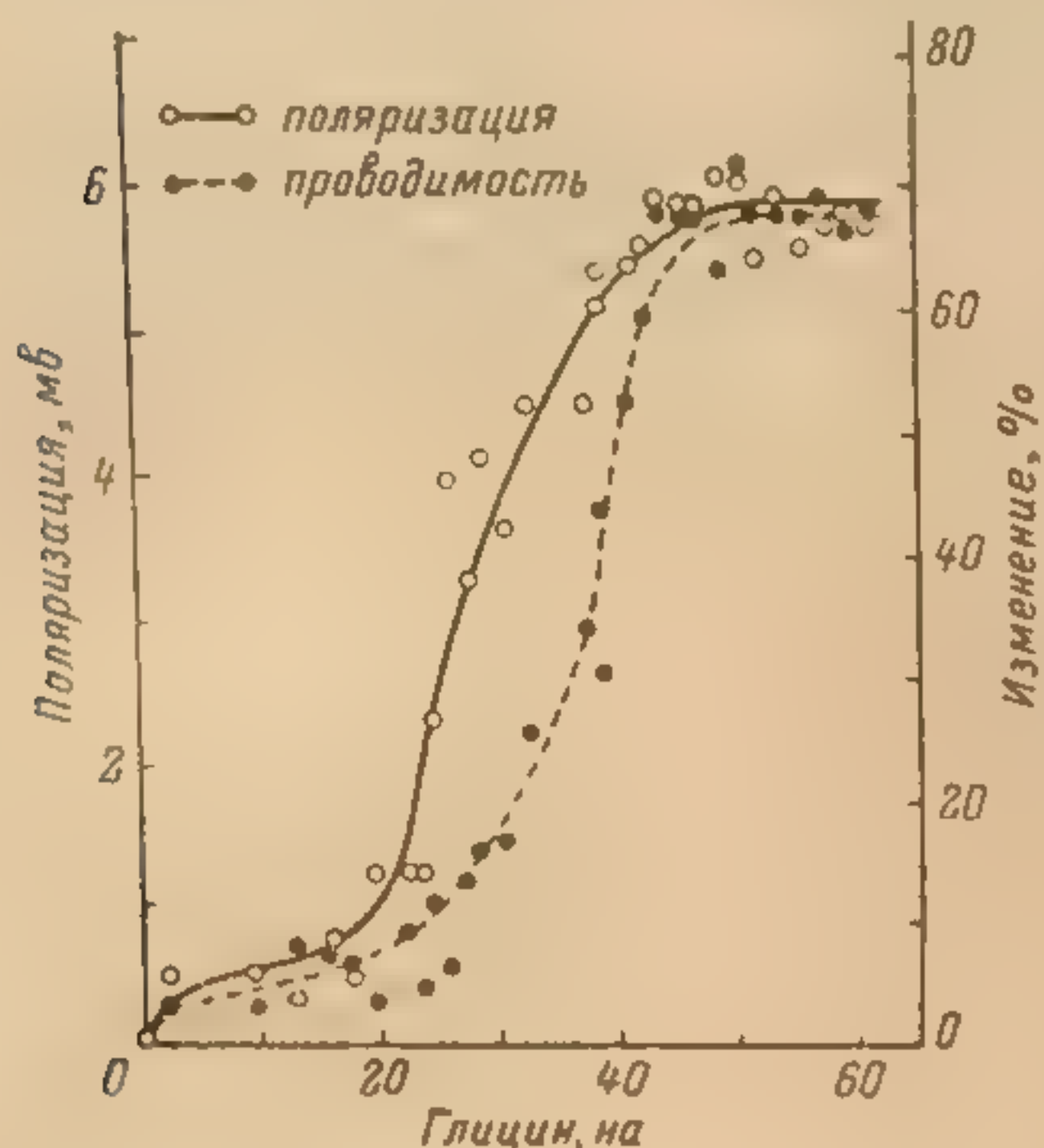


Рис. 13. Влияние аппликации возрастающего количества глицина на мембранный потенциал и проводимость мембраны мотонейрона. Использовались внутриклеточные электроды, заполненные  $KBr-KI$ . Цифры по оси абсцисс — величина ионофоретического тока в нА. Точки до значения ионофоретического тока в 20 нА соответствуют контрольному уровню. При слабых токах деполаризация была более чувствительна к глицину, однако при использовании ионофоретических токов, превышающих 40 нА, проводимость нарастала более быстро. Количества глицина, высвобождаемые токами в 60–120 нА, не вызвали уже какого-либо заметного изменения поляризации или проводимости. Деполаризационный ТПСН исчезал при действии глицина, приложенного толчком тока в 45 нА. (Werman et al., 1968).

1967, 1968; Davidoff et al., 1967; Bruggencate, Engberg, 1968; Curtis, Hosli, Johnston, 1968; Werman et al., 1968; Aprison et al., 1969).

Микрофоретическое приложение глицина к спинальным мотонейронам, интернейронам и сакральным парасимпатическим нейронам оказывает на них мощное тормозящее действие (см. рис. 6 и 15), которое, как показано для мотонейронов и интернейронов, связано с гиперполяризующим действием на постсинаптическую мембрану. Такой же эффект можно было наблюдать и на многих типах спинальных нейронов; в этих случаях сила влияния глицина и ГАМК иногда одинакова, хотя чаще глицин действует сильнее. Равновесный потенциал гиперполяризации, вызванной действием глицина, неотличим от такового для ортодромно вызванных ТПСН и подобно им извращается при внутриклеточной инъекции  $Cl^-$ .

В проведенном интересном эксперименте (Werman et al., 1968) спинной мозг на короткое время лишился кровоснабжения. После такой процедуры вновь определялась концентрация глицина; ее значения могут быть сравнены с исходным уровнем. Оказалось, что наиболее существенные изменения в концентрации глицина наблюдаются в сером веществе вентрального рога (с 7 до 5 мМ/г), а также в сером веществе дорсального рога и дорсальной части белого вещества. Что же касается концентрации глицина в вентральной части белого вещества, то существенных изменений ее после выключения кровоснабжения спинного мозга не наблюдается. Результаты подобных исследований представлены на рис. 12. Эти данные, по-видимому, свидетельствуют о том, что глицин характерен больше для интернейронов, чем для нервных волокон или мотонейронов.

Результаты такого же эксперимента, проведенного с ГАМК, не обнаружили существенных изменений ее концентрации после временного

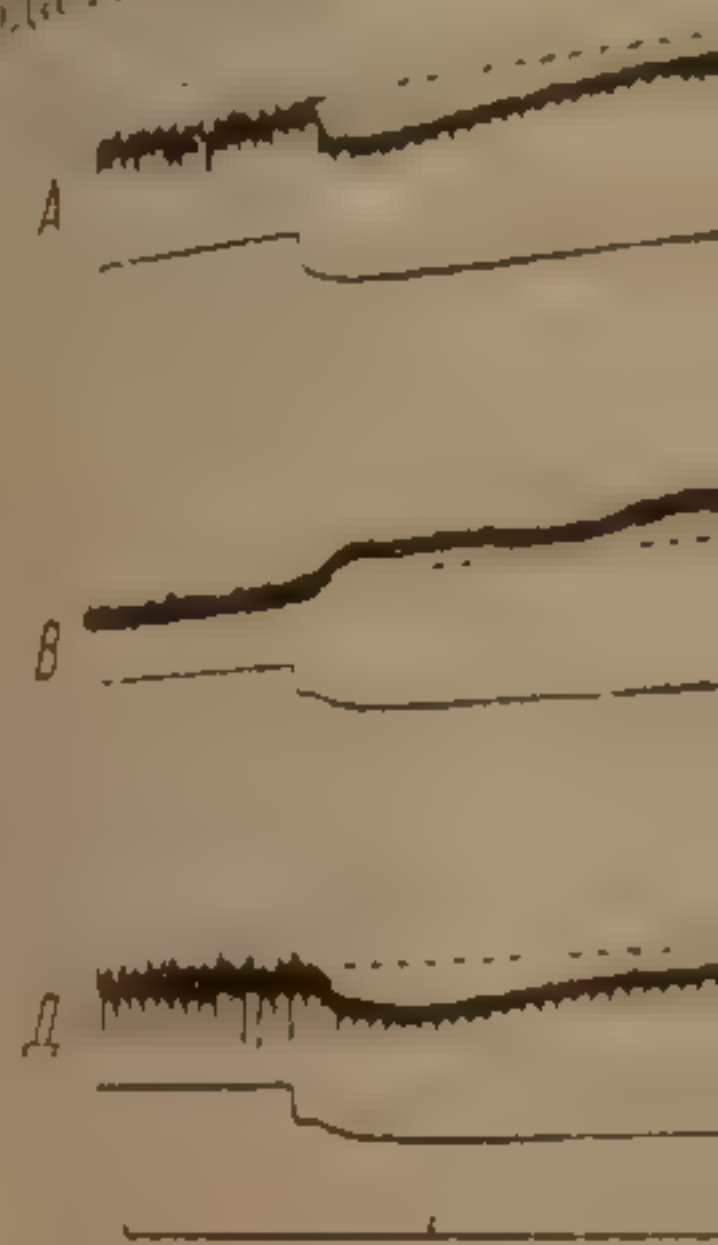


Рис. 14. Влияние гиперполяризации. Электрические потенциалы, записанные с микроэлектродов, заполненных глицином, в ответ на раздражение нерва (четыре трассы: А — исходный уровень, В — во время гиперполяризации, Г — во время ТПСН, Д, Е — после отведения глицина).

Каким же образом глицин действует на спинной мозг? Существует хорошая возможность, что глицин, увеличивая проводимость мембраны (при этом ТПСН было показано, что ТПСН уменьшается), определяет равновесный потенциал гиперполяризации (рис. 14). Вспомогательная аппликация глицина на протяжении эксперимента (рис. 14, В, Г). Это подтверждает, как во время гиперполяризации, так и во время ТПСН, что глицин увеличивает проводимость мембраны (рис. 14, В, Г). Это подтверждает, что глицин действует на мембрану, а также к извращению ТПСН и гиперполяризации. Вспомогательная аппликация глицина на протяжении эксперимента (рис. 14, В, Г).



прекращения кровоснабжения (рис. 12, Б). На основании этого можно предположить, что, во-первых, эффект не был чем-то совсем неспецифичным и был специфично связан с гибелью определенной части интернейронов II, во-вторых, ГАМК не имеет строгой локализации в нервных элементах спинного мозга.

Существует некоторая корреляция между количеством нейронов, оставшихся после пережатия аорты, и концентрацией глицина, в то время как в подобных экспериментах с глутаминовой кислотой такой корреляции не наблюдалось (Werman et al., 1968).

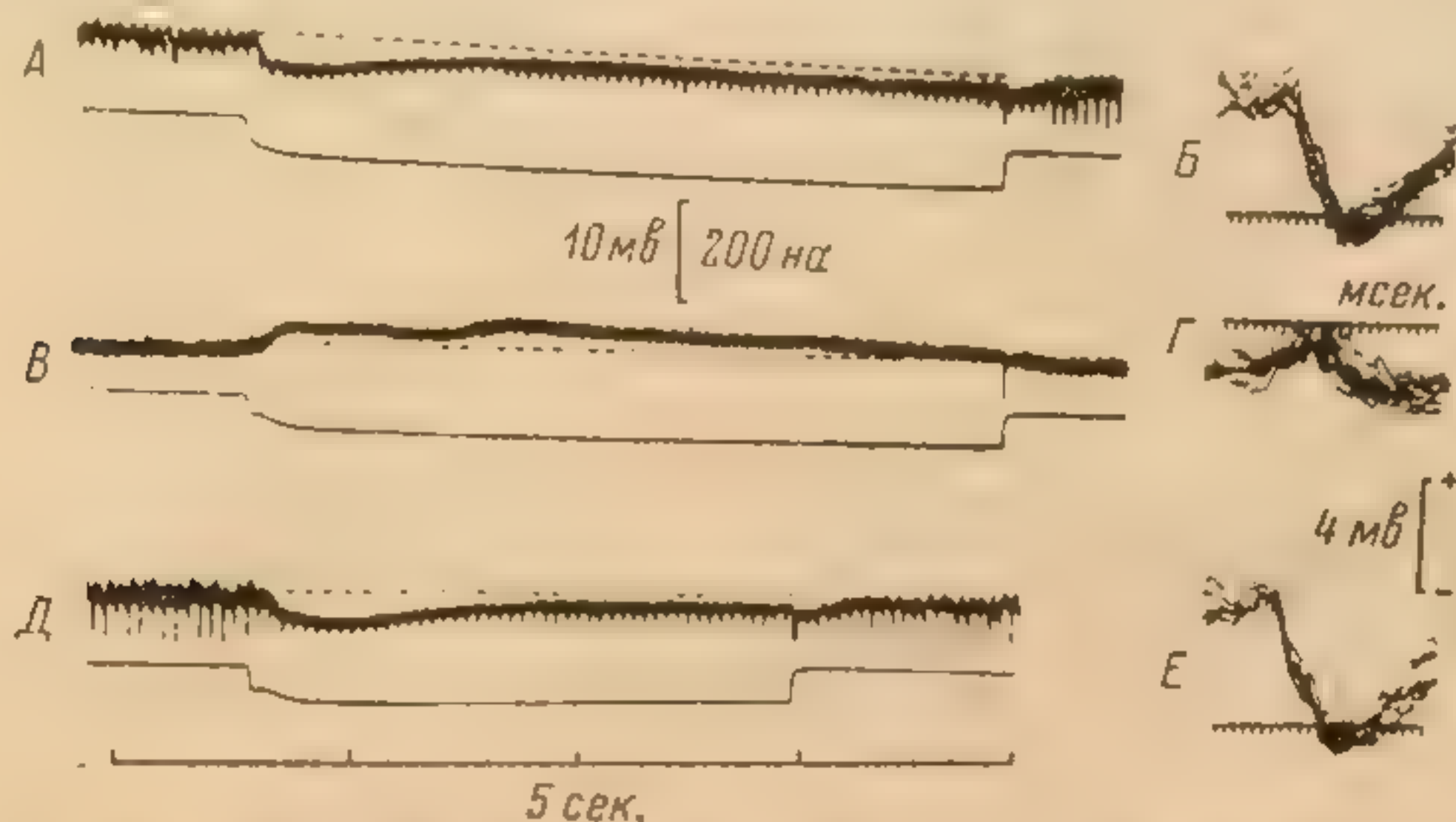


Рис. 14. Влияние гиперполяризации мембраны на постсинаптическое действие глицина. Электрические потенциалы отводились от мотонейрона BST. Потенциал покоя — 65 мВ; микроэлектроды заполнены  $K_2SO_4$ . Отклонение луча вниз — ТПСН, вызванные при раздражении нерва четырехглавой мышцы. Внеклеточное приложение глицина (ток 50 нА) показано нижней линией на А, В и Д; синаптические потенциалы до введения глицина представлены более детально на В, Г и Е соответственно. А, Б — перед, В, Г — во время и Д, Е — после гиперполяризации током в 15 нА, поданным через отводящий электрод. (Curtis et al., 1968).

Каким же образом глицин действует на постсинаптическую мембрану нейронов спинного мозга?

Существует хорошая корреляция между количеством внеклеточно введенного глицина, увеличением мембранного потенциала и повышением проводимости мембраны (рис. 13).

Кроме того, было показано, что, когда мембрана гиперполяризуется глицином, ТПСН уменьшается.

Определение равновесного потенциала для гиперполяризации, вызванной длительной аппликацией глицина, показано на примере спинального мотонейрона (рис. 14). Видно, что гиперполяризация не сохраняется постоянной на протяжении всего периода аппликации глицина (вероятно, поэтому в ранних экспериментах эффективность влияния глицина не была замечена). Пики представляют собой регулярно вызываемые ТПСН; заметно, как во время гиперполяризации и вызванного ею изменения проводимости мембраны величина ТПСН уменьшается. Затем при помощи другого внутриклеточного микроэлектрода мембрана гиперполяризовалась (рис. 14, В, Г). Это приводило к небольшой реверсии тормозного потенциала, а также к извращению гиперполяризующего эффекта, вызванного аппликацией глицина. Когда мембранный потенциал вновь восстановился до исходного уровня (рис. 14, Д, Е), возобновилась также и глициновая гиперполяризация. В каждом примере при изменении мембранного потенциала ТПСН и гиперполяризация, вызванная глицином, изменялись в одном направлении. Все это говорит о том, что равновесный потенциал



Имеются и другие критерии, указывающие на то, что глициновые и тормозящие потенциалы, вызванные стимуляцией периферических нервов, обусловлены деятельностью одних и тех же структур спинного мозга.

Действие глицина потенцируется при введении Р-гидроксимеркурибензоата. Это позволяет предположить, что глицин инактивируется энзимами (Curtis, Hosli, Johnston, 1968). Однако эта потенциация действия

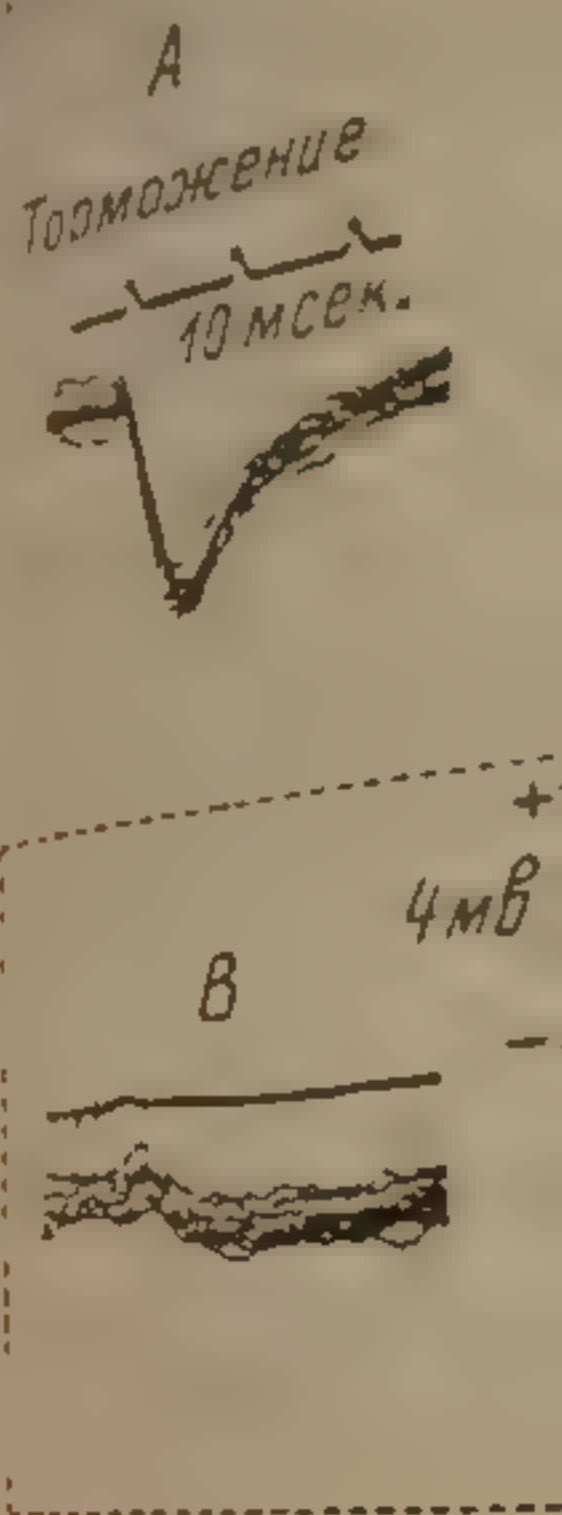


Рис. 15. Влияние микроэлектрофоретических аппликаций ацетилхолина (АХ), глицина (Глиц.) и стрихнина на клетку Рэншоу спинного мозга кошки. На кривых представлена непрерывная регистрация частоты разрядов потенциалов действия одной клетки Рэншоу. Потенциалы действия вызывались аппликацией АХ электрофоретическим током 20  $\mu$ а в течение 17 мсек. и повторялись около двух раз в мин., что показано точками под кривыми отведений. Глицин апплицировался точками тока в 6  $\mu$ а из другого канала многоканального микроэлектрода в течение времени, указанного горизонтальными сплошными линиями над кривой отведений.

А — контрольное отведение; Б — отведения, полученные приблизительно через 1 мин. после начала аппликации стрихнина толчками тона 5 на, который увеличивался во время отведения, показанного на Б (аппликация стрихнина затем была прекращена, после чего, как показано на В и Г, угнетающее действие глицина восстанавливается); В — отведения, полученные спустя 4 мин., Г — спустя 14 мин. после прекращения аппликации стрихнина. По оси ординат — частота разрядов в мпл. сек.

глицина может быть также связана с блокадой активного поглощения глицина структурами спинного мозга (Neal, 1969).

Известно, что стрихнин блокирует различные виды постсинаптического торможения в спинном мозге и является антагонистом тормозных эффектов, вызываемых глицином (Curtis et al., 1969; Davidoff et al., 1969). На рис. 15 видно, что возникшее в результате аппликации глицина торможение клетки Рэншоу блокировалось стрихнином, а затем восстано-

Детали механизма действия стрихнина еще не ясны. Так, Давидов, Апризон и Верман (Davidoff et al., 1969) и их сотрудники предполагают, что действие стрихнина обязано неконкурентному антагонизму с глицином и что стрихнин уменьшает также эффективность действия ГАМК, хотя это его действие выражено значительно слабее.

На рис. 16 показано, какое действие оказывает стрихнин на синаптическое торможение, синаптическое возбуждение и гиперполяризацию, вызванную глицином или ГАМК в мотонейронах. Обращает на себя внимание любопытное различие между эффектами. Гиперполяризационный ТПСН при этом уменьшается или даже исчезает, в то время как возбуждающий потенциал не испытывает какого-либо изменения. Гиперполяризация,



вызванная глицином, уменьшается, а гиперполяризация, вызванная ГАМК, совсем не изменяется.

Напротив, существуют довольно убедительные данные (Curtis et al., 1969), что стрихнин действует конкурентно с глицином, за исключением высоких концентраций, при которых изменяются также и ответы, вызванные ГАМК.

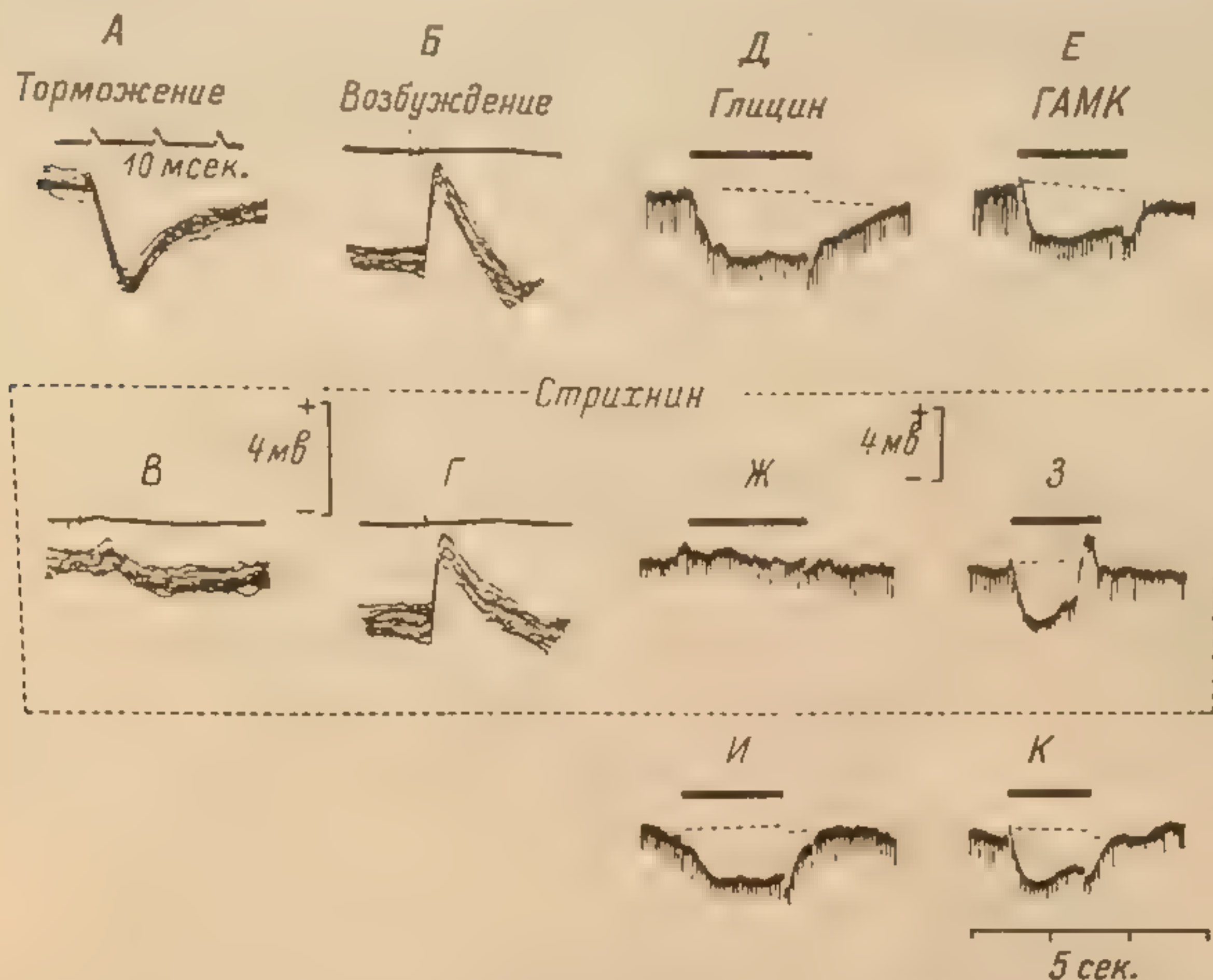


Рис. 16. Внутриклеточные потенциалы, отводимые от двух мотонейронов (А—Г и Д—К), на которых проверялось влияние стрихнина на постсинаптические потенциалы. (Curtis, 1969).

А—Г — потенциалы мотонейрона икроножной мышцы, регистрируемые центральным каналом коаксиального электрода; Д—К — потенциалы, регистрируемые параллельным электродом от мотонейрона большеберцовой мышцы. А — ТПСП в ответ на раздражение малоберцового нерва; Б — ВПСП в ответ на раздражение нерва икроножной мышцы; В, Г — те же ответы через 3 мин. после пача (а диффузии стрихнина из наружного канала коаксиального электрода; Д — гиперполяризация, вызванная действием глицина (ток 30 нА) на поверхность мембраны клетки в течение времени, указанного черной линией (быстрое вертикальное отклонение луча вниз — ТПСП в ответ на раздражение кожного нерва голени; горизонтальная прерывистая линия — основной уровень, от которого можно отсчитывать величину гиперполяризации); Е — гиперполяризация, вызванная ГАМК (ток 60 нА); Ж—З — те же ответы во время электрофоретической аппликации стрихнина через один из каналов центральное параллельного электрода; И, К — отведения спустя несколько минут после окончания введения стрихнина. Калибровка для А—Г и Д—И — 4 мВ, отклонение луча вниз соответствует гиперполяризации. Отметка времени — 10 мсек. (А—Г), 5 сек. (Д—И).

В экспериментах, подобных описанным выше опытам с глицином, было показано, что равновесный потенциал гиперполяризации, вызванной ГАМК, близок к равновесному потенциалу для ТПСП. Правомочно возникает вопрос, каково же тогда значение влияния, оказываемого ГАМК в спинном мозге? Известно, что некоторые виды спинального торможения не блокируются стрихнином. Однако нет еще пока точных сведений относительно роли ГАМК в их возникновении.

Указанные противоречия в действии стрихнина на активность спинного мозга весьма существенны, ибо если действие стрихнина носит неконкурентный характер, то его эффект как депрессора действия глицина и ТПСП является менее убедительным доказательством того, что глицин — тормозный передатчик, и такое действие стрихнина может быть связано с каким-то неспецифическим его влиянием на мембранные процессы, развивающиеся при действии глицина и истинного тормозящего передатчика. В клет-



В литературе можно также встретить противоречивые данные относительно действия пикротоксина. Согласно некоторым данным (Davidoff, Aprison, 1969), пикротоксин угнетает дей-

Aprison, 1969), пикротоксин угнетает действие глицина на спинальные мотонейроны, что оспаривается рядом авторов (Surtis et al., 1969). В других работах высказывается предположение, что пикротоксин может ослаблять тормозящее влияние ГАМК. Поскольку пикротоксин рассматривается преимущественно как вещество, блокирующее пресинаптическое, а не постсинаптическое торможение (Eccles, 1964), то это свойство может объяснять также и некоторое его судорожное действие.

Очевидно, необходимо проведение специальных экспериментов для решения некоторых из этих проблем, прежде чем роль глицина как передатчика в спинном мозге будет точно установлена. Было бы также важно установить наличие избирательного выделения этого вещества в том случае,

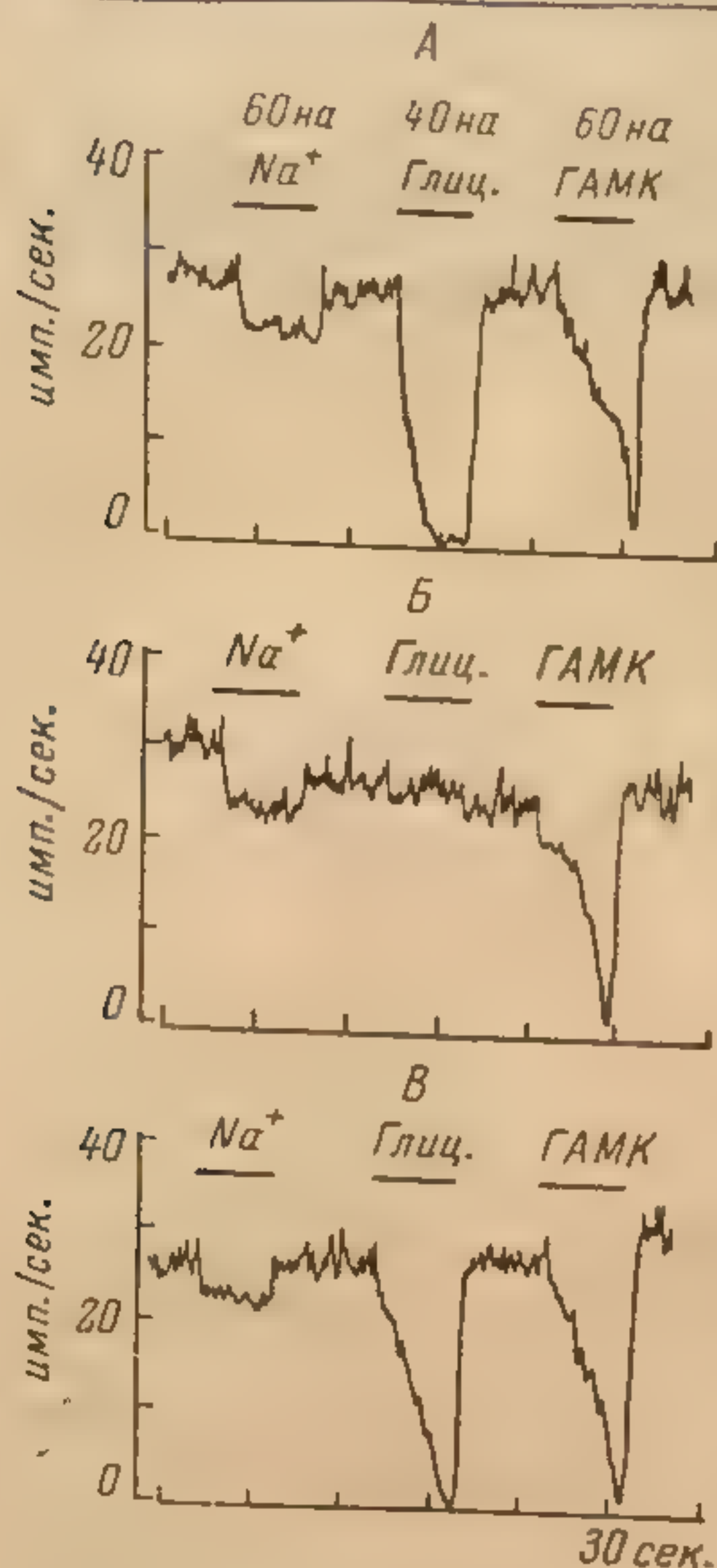


Рис. 17. Влияние глицина (ток 40 нА) и ГАМК (ток 60 нА) на спонтанные разряды нейрона бульбарной ретикулярной формации. Ионы  $\text{Na}^+$  выводились толчками тока в 60 нА из канала электрода, заполненного раствором  $\text{NaCl}$ . (Hosti et al., 1969).

А — перед, Б — во время и В — через 8.5 мин. после аппликации стрихнина (10 мМ в 165 мМ NaCl, ток 20 нА). По оси ординат — частота разрядов в имп./сек.; по оси абсцисс — время (30 сек.)

Следует отметить, что влияние глицина не ограничивается лишь спинным мозгом. На рис. 17 показано влияние глицина на импульсную активность нейрона ретикулярной формации ствола мозга. Как и в спинном мозге, тормозящее действие глицина уменьшалось при введении стрихнина, однако влияние ГАМК при тех же условиях не претерпевало каких-либо изменений. Показано также отведение, свидетельствующее о восстановлении исходного уровня возбудимости клетки.

Подобные эксперименты были проведены также и на клетках коры головного мозга, где ГАМК обладает более выраженным действием по сравнению с глицином. Тем не менее ГАМК в коре мозга вызывает гиперполяризацию, равновесный потенциал которой очень близок к таковому для торможения, развивающегося в естественных условиях и вызванного истинным синаптическим передатчиком.

Совершенно новые данные, касающиеся участия ГАМК в синаптической передаче, были получены на мотонейронах глазодвигательного нерва, обладающих спонтанной импульсной активностью (Obata, Highstein, 1972).



Рис. 18. Влияние

Точки — частота спонтанной электрофоретической выделки А — перед, Б — через 3.5 мин после окончания выделки В, Д — спустя 2 мин после прекращения аниции

По-видимому, мы и том же нейроне пистов тормозных м что торможение мот вестибулярных ядер По-видимому, этот с вом предполагаемой Столбнячий тол (Brooks et al., 1961). нает выделение тор на возбуждение тор степени подтвержде торых показано, званное тормо процесс

Хотя на основании  
приложения этого ве  
не было получено уб



1970). На рис. 18, А показано два периода угнетения этой активности: первый — вызванный электрофоретической аппликацией ГАМК, второй — глицина. Если эти реакции изучаются на фоне действия пикротоксина, то в ответ на ГАМК наблюдается угнетение ответной реакции, в то время как аппликация глицина ее не изменяет. Затем наступает полное восстановление фоновой ритмики. Если на эту же клетку подействовать стрихнином, то ответ на глицин уменьшается, хотя ответ на ГАМК (подобно тому, как это наблюдалось в спинном мозге) не испытывает влияния стрихнина.

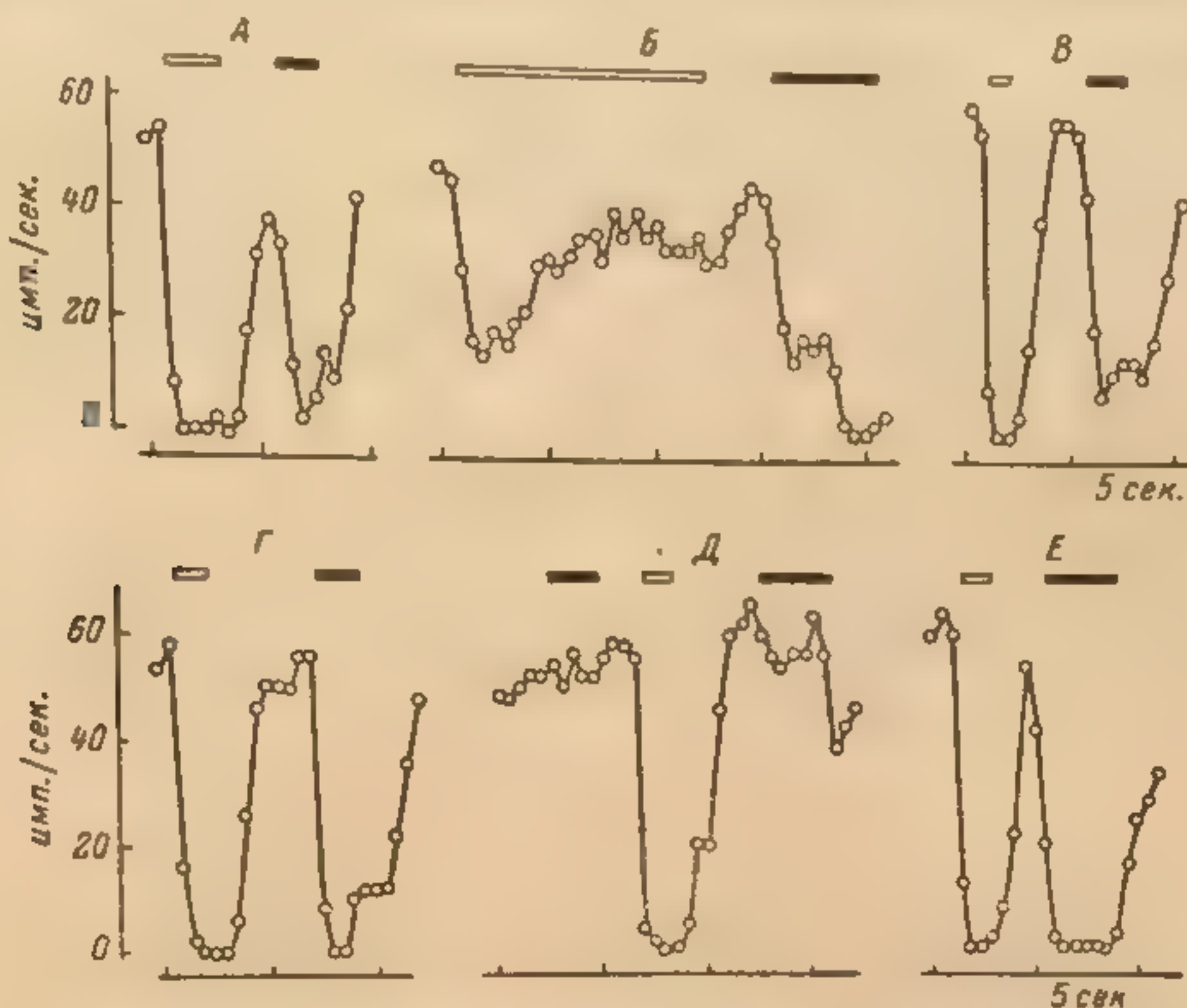


Рис. 18. Влияние пикротоксина и стрихнина на угнетающее действие ГАМК и глицина.

Точки — частота спонтанных разрядов нейрона глазодвигательного нерва. Белые прямоугольники — электрофоретическое введение ГАМК (ток 23 на), черные прямоугольники — глицина (ток 38 на). А — перед, Б — через 3.5 мин. после начала аппликации пикротоксина (ток 25 на), В — через 30 мин. после окончания аппликации пикротоксина, которая длилась 4 мин., Г — спустя 2 мин. после В, Д — спустя 2 мин. после начала аппликации стрихнина (ток 10 на), Е — спустя 4 мин. после прекращения аппликации стрихнина, которая длилась 3 мин. По оси ординат — имп./сек.; по оси абсцисс — время (5 сек.).

По-видимому, мы имеем антагониста действия ГАМК и можно на одном и том же нейроне продемонстрировать действие двух различных антагонистов тормозных медиаторов. Так, показано (Obata, Highstein, 1970), что торможение мотонейронов глазодвигательного нерва при стимуляции вестибулярных ядер снимается пикротоксином и не снимается стрихнином. По-видимому, этот случай является наиболее убедительным доказательством предполагаемой роли ГАМК в передаче синаптического торможения.

Столбнячный токсин блокирует многие типы спинального торможения (Brooks et al., 1957). Подобно ботулиновому токсину, он, вероятно, уменьшает выделение тормозящего передатчика без существенного воздействия на возбудимость постсинаптической мембраны. Эта гипотеза в значительной степени подтверждается исследованиями (Curtis, De Groat, 1968), в которых показано, что столбнячный токсин блокирует синаптически вызванное торможение, но не оказывает эффективного действия на тормозные процессы, вызванные глицином.

Хотя на основании обстоятельных исследований было сделано заключение, что ГАМК может быть пресинаптическим тормозящим передатчиком в спинном мозге (Eccles et al., 1963), при микроэлектрофоретическом приложении этого вещества в область терминалей первичных афферентов не было получено убедительных данных, подтверждающих это предполо-

Остатки  
токсина  
ботулинового  
токсина



жение (Curtis, Ryall, 1966d). Действие ГАМК на возбудимость терминалей было скорее депрессивным, чем возбуждающим. Между тем если бы ГАМК была передатчиком в этом месте, то следовало бы ожидать возбуждения. Действие ГАМК на нервные терминали, следовательно, похоже на действие этого вещества на постсинаптическую мембрану (в сильно кислых растворах ГАМК повышала возбудимость терминалей, расположенных около кончика микроэлектрода, однако этот эффект был обусловлен действием водородных ионов). Другие кислые аминокислоты также увеличивают возбудимость нервных терминалей, так же как они делают это на нервных клетках. Таким образом, окончательными сведениями о природе передатчика, участвующего в пресинаптическом торможении, мы еще не располагаем. Однако пресинаптическое торможение представляет фармакологический интерес, поскольку оно специфически ослабляется при действии судорожного вещества пикротоксина. Механизм действия этого вещества, в противоположность стрихнину, может быть объяснен угнетением пресинаптического торможения.

Барбитураты и хлоралоза удлиняют пресинаптическое торможение. Характер такого их действия не ясен. Они могут удлинять действие передатчика, уменьшая скорость его энзимного разрушения (Eccles et al., 1963). Другие анестетики, включая хлоралгидрат, паральдегид, эфир и уретан, ослабляют пресинаптическое торможение, по-видимому, воздействуя на интернейроны (Schmidt, 1963).

#### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СПИННОЙ МОЗГ

Выше было рассмотрено действие ряда веществ, которые оказывают сравнительно специфическое влияние на интимные процессы химической синаптической передачи в спинном мозге. Сюда относятся препараты, которые влияют на холинергическую передачу (курареподобные и атропиноподобные вещества, ингибиторы холинэстеразы, гемихолин, ботулиновый токсин); на норадренергическую или 5-гидрокситритаминергическую передачу (вещества, блокирующие  $\alpha$ -адренергические и  $\beta$ -адренергические рецепторы, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы поглощения аминов, ингибиторы декарбоксилазы и резерпин); на постсинаптические тормозные процессы в тех синапсах, где передатчиком, по-видимому, является глицин (столбнячный токсин и стрихнин); и, наконец, воздействующие на пресинаптическое торможение (пикротоксин, барбитураты и другие анестетики). Кроме того, существует много веществ, которые нельзя отнести к какой-либо из указанных групп.

Мы постараемся рассмотреть лишь наиболее важные из них.

**Н а р к о т и к и**, в частности, барбитураты оказывают угнетающее действие на активность спинного мозга млекопитающих. Под их воздействием спинальные рефлексы уменьшаются, причем это угнетение отчетливо проявляется как на моносинаптических рефлексах, — так-их, как коленный рефлекс, осуществляемый первыми волокнами группы Ia, — так и на полисинаптических рефлексах, например флексорном рефлексе. Как правило, влияние на полисинаптические рефлекторные дуги выражено значительно сильнее, чем на рефлекторные дуги с небольшим числом переключений (Teuchman, 1949; Sharovalov, 1964). Эти эффекты наблюдаются при применении концентраций, не блокирующих проведение в аксонах (Loynning et al., 1964). Как было показано при вне и внутриклеточных отведениях (Brooks, Eccles, 1947; Somjen, Gill, 1963; Loynning et al., 1964; Sharovalov, 1964), влияние общих анестетиков, — таких, как эфир, гексобарбитурат, пентобарбитурат, тиопентал и уретан, — на активность спинальных нейронов представляется весьма сложным. Хотя Шаповалов



(Sharovalov, 1964) нашел, что эфир вызывает слабую деполяризацию клеточной мембраны, однако в экспериментах (Somjen, Gill, 1963) этого не наблюдалось. Из других анестетиков ни один существенно не изменяет мембранный потенциал.

Некоторые расхождения в результатах, полученных различными исследователями, могут быть связаны с применением основных анестетиков. Если принять во внимание этот факт, то наркотики могут быть классифицированы как вещества, обладающие неспецифическим действием в различных участках рефлекторного пути. Будучи примененными в анестетических концентрациях, они не влияют на проводимость по аксонам, но ослабляют активность в терминалях афферентных нервов посредством предполагаемого снижения количества освобождаемого передатчика (Brooks, Eccles, 1947; Loynning et al., 1964; Weakly, 1969). Наркотики уменьшают амплитуду и скорость нарастания восходящей фазы ПСН (Somjen, Gill, 1963; Sharovalov, 1964). Они повышают порог деполяризации, при котором нейроны генерируют ПД (Brooks, Eccles, 1947; Somjen, Gill, 1963), что может быть результатом стабилизации постсинаптической мембраны (на это указывает повышение порога возбудимости клеток при электрическом раздражении внутриклеточными толчками тока, а также уменьшение способности сомы клетки генерировать ПД в ответ на антидромную импульсацию (Sharovalov, 1964). Особое влияние анестетиков на полисинаптические рефлексы может быть обусловлено кумулятивными эффектами депрессии, вызываемой в последовательной цепи интернейронов, что в конце концов приводит к прогрессивному уменьшению эффективности передачи вдоль полисинаптического пути.

Угнетение межнейронной передачи свойственно также группе веществ, блокирующих вставочные нейроны. К ним относятся мефенезин и мепробамат, которые обладают противосудорожными свойствами. Характерно, что они угнетают полисинаптические рефлексы, оказывая при этом минимальное влияние на моносинаптические (Berger, 1947, 1954; Kamijo, Koelle, 1955; Berger et al., 1956). В дозах, далеко не достигающих уровня, вызывающего состояние сна или анестезии, они обладают свойствами мышечных релаксантов и транквилизаторов. Поэтому спектр их действия отличается от спектра, свойственного наркотикам. Может быть, избирательное влияние этих веществ на полисинаптические пути обусловлено их кумулятивным действием по мере передачи сигнала по полисинаптической цепи, как это предполагалось и для общих анестетиков, однако характер влияния этих веществ на клеточном уровне не известен.

Подобная предрасположенность к воздействию на полисинаптические пути была обнаружена и для некоторых сильных анальгетиков (Bodo, Brooks, 1937; Wikler, 1944, 1950; Cook, Bonneycastle, 1953), хотя слабые анальгетики, — такие, как кодеин амидопирин, — имеют тенденцию усиливать флексорные рефлексы (Cook, Bonneycastle, 1953). Характер влияния сильных анальгетиков не известен. Морфин уменьшает высвобождение АХ в некоторых периферических синапсах; подобные эффекты могут, вероятно, иметь место и в ЦНС. Он влияет также на процессы создания запасов моноаминов в ЦНС и, подобно стрихнину, является антагонистом действия глицина в спинном мозге.

Местные анестетики вызывают возбуждение в ЦНС в тех случаях, когда их абсорбция достигает токсических концентраций. Такое возбуждение может быть связано с угнетением на клеточном уровне в том случае, когда влияние на тормозные пути оказывается большим, чем на возбуждающие (Frank, Sanders, 1963). Систематическое их введение угнетает как моносинаптические, так и полисинаптические спинальные рефлексы (Taverner, 1960). Микроэлектрофоретические исследования довольно четко показали, что влияние прокаина на нейроны спинного мозга



обусловлено развитием неспецифической депрессии или стабилизации клеточной мембраны (Curtis, Phillis, 1960). Показано также его угнетающее влияние на возбудимость терминалей первичных афферентных волокон (Curtis, Ryall, 1966d), хотя оно, по-видимому, менее значительно, чем влияние на мембрану сомы, поскольку угнетение ПСИ наблюдается при отсутствии изменений потенциала покоя (Curtis, Phillis, 1960).

Фенилпиперидинподобные психотомиметики (Curtis, Ryall, 1963) ЛСД-25 и эргометрин (Curtis, Ryall, неопубликованные данные) также обладают прокаиноподобным влиянием на спинальные клетки Рэншоу, поэтому не лишено оснований предположение, что они обладают сходным действием и на другие нейроны ЦНС и что их психотомиметическое действие может быть связано с этим свойством и с их способностью влиять на АХ-рецепторы.

Наконец, вкратце желательно обсудить действие бульбокапнина на спинной мозг. По химической структуре он похож на апоморфин, но лишен рвотного действия. Его в течение многих веков употребляли как средство при расстройствах ЦНС, однако в настоящее время он применяется главным образом при экспериментальном исследовании психотерапевтических средств. Существенным действием бульбокапнина является развитие состояния акинезии и каталепсии, что наблюдается и при применении других веществ — таких, как резерпин и некоторые фенотиазины; эффекты, вызываемые ими, в некоторой степени напоминают экстрапиримидные синдромы и синдромы паркинсоников.

Влияние бульбокапнина на спинной мозг очень сложно и необычно. В малых дозах это вещество ослабляет моносинаптический рефлекс и не изменяет или даже облегчает полисинаптические флексорные рефлексы (Willis et al., 1968). Угнетение моносинаптических рефлексов неспецифично ни для экстензорных, ни для флексорных мотонейронов. Высокие дозы этого вещества обычно повышают флексорный рефлекс и иногда усиливают и моносинаптические рефлексы. Таким образом, эффекты, полученные при использовании малых доз бульбокапнина, противоположны эффектам, которые обычно возникают при использовании других веществ, обладающих сильно выраженным угнетающим действием на полисинаптические флексорные рефлексы по сравнению с их влиянием на моносинаптические рефлексы. Подробные исследования характера влияния бульбокапнина с использованием техники внутриклеточного отведения еще не проводились; весьма трудно представить столь сложное его влияние, исходя из позиций о едином его фармакологическом действии.

Развитие наших представлений о химической синаптической передаче в спинном мозге достигло за последние десятилетия значительных успехов. Только 15 лет тому назад данные, накопленные за предшествующие 20 лет, давали возможность выдвигать лишь спекулятивные предположения о природе химических передатчиков. 10 лет назад мы получили хорошие доказательства того, что АХ является медиатором в окончаниях коллатералей двигательного аксона на клетках Рэншоу; были получены и дополнительные доказательства центрального выделения АХ при стимуляции вентральных корешков (данные о действии гемихолина были получены лишь недавно). В течение последних пяти лет были получены достаточно убедительные экспериментальные доказательства участия моноаминов — НЭ и 5-НТ — в синаптической передаче от ряда нисходящих волокон спинного мозга, однако требуются еще некоторые дополнительные данные. В последние три года накопились сведения, указывающие, что простая аминокислота — глицин — может быть тормозящим медиатором в спинном мозге. В настоящее время мы переживаем тот период, когда нельзя еще с полной

уверенности, что в течение последних десятилетий в физиологии и фармакологии произошли огромные изменения. С еще большим интересом следим за развитием науки, чтобы образовать как только экспериментальные системы, становящиеся интересом для цитологии.

Adrian E. — Br  
Anden N.-E., C  
1969, 9, 119.  
Anden N.-E., C  
21, 183.  
Anden N.-E., H  
Acta Physiol.  
Anden N.-E., J  
67, 387.  
Anden N.-E., J  
siol. Scand.,  
Anden N.-E., J  
Scand., 1966c  
Aprison N., S  
1969, 28, 134.  
Ariens E., Si  
Ariens E., Si  
Berger F. — Br  
Berger F. — J.  
Berger F., He  
Biscoe T., Cu  
Biscoe T., Cu  
Bodo R., Bro  
Brooks V. — In  
and Alimenta  
logical Science  
Brooks V., C  
Brooks C., E  
Brown G., Da  
Bruggencate  
Bruggencate  
Burnstock C.  
Carlsson A. —  
S. Rosell an  
Carlsson A.,  
1964, 60, 112.  
Cook L., Bon  
Curtis D. — In  
New York, A  
Curtis D. — Br  
Curtis D. — In:  
and Row., 19  
Curtis D., De  
Curtis D., Du  
Curtis D., Es  
Curtis D., Ho



уверенностью утверждать, что эти вещества функционируют в организме в роли физиологических синаптических передатчиков. Можно лишь надеяться, что в течение последующих нескольких лет нам все-таки удастся более успешно проследить некоторые из тех тормозных путей, которые используют аминокислоты как синаптические передатчики.

С еще большими трудностями и неясностями мы сталкиваемся, когда пытаемся объяснить характер влияния веществ при их системной аппликации на сложные системы нейронов спинного мозга, а также на суммарный выход из целостного спинного мозга. Нам известна природа лишь отдельных элементов, однако мы ничего еще не знаем о том, как они взаимодействуют, чтобы образовать единое целое. Поэтому чем проще экспериментальная ситуация, тем легче продемонстрировать «специфическое» действие веществ. Как только экспериментальная ситуация усложняется до уровня сложных систем, становятся очевидными другие эффекты вещества, представляющие интерес для интерпретации его общего фармакологического действия.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Adrian E. — *Brain*, 1924, 47, 399.  
 Anden N.-E., Carlsson A., Haggendal J. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1969, 9, 119.  
 Anden N.-E., Carlsson A., Hillarp N. — *Acta Pharmacol.*, 1964a, 21, 183.  
 Anden N.-E., Haggendal J., Magnusson T., Rosengren E. — *Acta Physiol. Scand.*, 1964b, 62, 115.  
 Anden N.-E., Jukes M., Lundberg A. — *Acta Physiol. Scand.*, 1966a, 67, 387.  
 Anden N.-E., Jukes M., Lundberg A., Vyklicky L. — *Acta Physiol. Scand.*, 1966b, 67, 373.  
 Anden N.-E., Jukes M., Lundberg A., Vyklicky L. — *Acta Physiol. Scand.*, 1966c, 68, 322.  
 Aprison N., Shank R., Davidoff R. — *J. Comp. Biochem. Physiol.*, 1969, 28, 1345.  
 Ariens E., Simonis A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964a, 16, 137.  
 Ariens E., Simonis A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964b, 16, 289.  
 Berger F. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1947, 2, 241.  
 Berger F. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1954, 112, 413.  
 Berger F., Hendley C., Lynes T. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1956, 92, 563.  
 Berger F., Hendley C., Lynes T. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1956, 92, 563.  
 Biscoe T., Curtis D. — *Science*, 1966, 151, 1230.  
 Biscoe T., Curtis D., Ryall R. — *Int. J. Neuropharmacol.*, 1966, 5, 429.  
 Bodo R., Brooks C. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1937, 61, 82.  
 Brooks V. — In: *Conference on Brain and Behavior, the Internal Environment and Alimentary Behavior*, ed. M. Brazier, Washington, American Institute of Biological Sciences, 1963, 2, 104.  
 Brooks V., Curtis D., Eccles J. — *J. Physiol., London*, 1957, 135, 655.  
 Brooks C., Eccles J. — *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 349.  
 Brooks C., Eccles J. — *J. Physiol., London*, 1936, 87, 394.  
 Brown G., Dale H., Feldberg W. — *J. Physiol., London*, 1936, 87, 394.  
 Bruggencate G., Engberg I. — *Brain Res.*, 1968, 11, 446.  
 Bruggencate G., Engberg I. — *Acta Physiol. Scand.*, 1969, 76, 34A.  
 Bruggencate G., Engberg I. — *J. Physiol., London*, 1941, 100, 337.  
 Bulbring E., Burn J. — *J. Physiol., London*, 1941, 100, 337.  
 Burnstock C., Holman M. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1966, 6, 129.  
 Carlsson A. — In: *Mechanisms of Release of Biogenic Amines*, eds. U. S. von Euler, S. Rosell and B. Uvnas, Oxford, Pergamon Press, 1966, 11, 331.  
 Carlsson A., Falck B., Fuxe K., Hillarp N. — *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 60, 112.  
 Cook L., Bonneycastle D. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1953, 109, 35.  
 Curtis D. — In: *Physical Techniques in Biological Research*, ed. W. L. Nastuk, New York, Academic Press, 1964, 5, 144.  
 Curtis D. — *Brit. Med. Bull.*, 1965, 21, 5.  
 Curtis D. — In: *Nerve as a Tissue*, eds. K. Rodahl, B. Issekutz, New York, Harper and Row, 1966, 321.  
 Curtis D. — *Prog. Brain Res.*, 1969, 31, 172.  
 Curtis D., De Groat W. — *Brain Res.*, 1968, 10, 208.  
 Curtis D., Duggan A., Johnston G. — *Brain Res.*, 1969, 14, 759.  
 Curtis D., Duggan A., Johnston G. — *Brain Res.*, 1969, 14, 759.  
 Curtis D., Eccles R. — *J. Physiol., London*, 1958, 141, 435.  
 Curtis D., Eccles R. — *J. Physiol., London*, 1958, 141, 435.  
 Curtis D., Hosli L., Johnston G. — *Exp. Brain Res.*, 1968, 6, 1.



- Curtis D., Hosli Y., Johnston G., Johnston I. — *Brain Res.*, 1967, 5, 112.
- Curtis D., Hosli L., Johnston G., Johnston I. — *Exp. Brain Res.*, 1968, 5, 235.
- Curtis D., Phillis J. — *J. Physiol.*, London, 1960, 153, 17.
- Curtis D., Quastel D. — *Nature*, 1965, 208, 193.
- Curtis D., Ryall R. — *Nature*, 1963, 199, 1003.
- Curtis D., Ryall R. — *Exp. Brain Res.*, 1966a, 2, 49.
- Curtis D., Ryall R. — *Exp. Brain Res.*, 1966b, 2, 66.
- Curtis D., Ryall R. — *Exp. Brain Res.*, 1966c, 2, 81.
- Curtis D., Ryall R. — *Exp. Brain Res.*, 1966d, 1, 195.
- Curtis D., Ryall R., Watkins J. — *Exp. Brain Res.*, 1966, 2, 97.
- Curtis D., Watkins J. — *Pharm. Rev.*, 1965, 17, 347.
- Dahlstrom A., Fuxe K. — *Acta Physiol. Scand.*, 1965, Suppl. 247, 64.
- Dale H. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1914, 6, 147.
- Dale H. — *Proc. Roy Soc. Med.*, 1935, 28, 319.
- Dale H., Feldberg W., Vogt M. — *J. Physiol.*, London, 1936, 86, 353.
- Davidoff R., Aprison M. — *Life Sci.*, 1969, 8, 107.
- Davidoff R., Aprison M., Werman R. — *Int. J. Neuropharmacol.*, 1969, 8, 191.
- Davidoff R., Graham L., Shank R., Werman R., Aprison M. — *J. Neurochem.*, 1967, 14, 1025.
- De Groat W., Ryall R. — *Exp. Brain Res.*, 1967, 3, 299.
- De Groat W., Ryall R. — *J. Physiol.*, London, 1968a, 196, 563.
- De Groat W., Ryall R. — *J. Physiol.*, London, 1968b, 196, 579.
- De Groat W., Ryall R. — *J. Physiol.*, London, 1969, 200, 87.
- Dixon W. — *Brit. Med. J.*, 1906, 2, 1807.
- Eccles J. — *The Physiology of Nerve Cells*. London, Oxford University Press, 1957.
- Eccles J. — *Ergebn. Physiol.*, 1961, 51, 300.
- Eccles J. — *The Physiology of Synapses*. Berlin, Springer-Verlag, 1964.
- Eccles J., Eccles R., Fatt P. — *J. Physiol.*, London, 1956, 131, 154.
- Eccles J., Fatt P., Koketsu K. — *J. Physiol.*, London, 1954, 126, 524.
- Eccles J., Jaeger J. — *Proc. Roy Soc. Biol.*, 1958, 148, 38.
- Eccles J., Schmidt R., Willis W. — *J. Physiol.*, London, 1963, 168, 500.
- Elliott T. — *J. Physiol.*, London, 1905, 32, 401.
- Engberg I., Lundberg A., Ryall R. — *Acta Physiol. Scand.*, 1968a, 72, 123.
- Engberg I., Lundberg A., Ryall R. — *Acta Physiol. Scand.*, 1968b, 72, 115.
- Engberg I., Ryall R. — *J. Physiol.*, London, 1966, 185, 298.
- Falck B. — *Acta Physiol. Scand.*, 1962, Suppl. 197, 56.
- Feldberg W., Gaddum J. — *J. Physiol.*, London, 1934, 81, 305.
- Feldberg W., Vartiainen A. — *J. Physiol.*, London, 1936, 83, 103.
- Frank G., Sanders H. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, 21, 1.
- Graham L., Aprison M. — *J. Neurochem.*, 1969, 16, 559.
- Graham L., Shank R., Werman R., Aprison M. — *J. Neurochem.*, 1967, 14, 465.
- Grillner S., Hongo T., Lund S. — *Brain Res.*, 1968, 10, 477.
- Grillner S., Hongo T., Lund S. — *Acta Physiol. Scand.*, 1969, 75, part 4, 592.
- Grillner S., Lund S. — *Acta Physiol. Scand.*, 1968, 74, 274.
- Gwyn D., Silver A., Wolstencroft J. — *J. Physiol.*, London, 1969, 201, 23.
- Gwyn D., Wolstencroft J. — *Science*, 1966, 153, 1543.
- Hongo T., Ryall R. — *Acta Physiol. Scand.*, 1966, 68, 96.
- Hosli L., Tebecis A., Fillias N. — *Brain Res.*, 1969, 16, 293.
- Kamijo K., Koelle G. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1955, 88, 565.
- Kandel E. — In: *Psychopharmacology, A review of progress, 1957-1967*, ed. D. H. Efron, Public Health Service publication number, 1968, 385.
- Katz B. — *Nerve, Muscle and Synapse*. New York, McGraw-Hill, 1966.
- Katz B., Miledi R. — *J. Physiol.*, London, 1963, 168, 389.
- Kobayashi H., Libet B. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1968, 60, 1304.
- Kopin I. — In: *The Neurosciences*, eds. G. Quarton, T. Melnechuk, F. Schmitt, New York, Rockefeller University Press, 1967, 427.
- Kuno M. — *J. Physiol.*, London, 1964, 175, 81.
- Kuno M., Rudomin P. — *J. Physiol.*, London, 1966, 187, 177.
- Libet B., Kobayashi H. — *Science*, 1969, 164, 1530.
- Liljestrand G., Vander Made M., Storm R., Leeuwen W. — *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1919, 177, 269.
- Loewi O. — *J. Mount Sinai Hosp.*, New York, 1945, 12, 803.



- Loyning Y., Oshima T., Yokota T. — *J. Neurophysiol.*, 1964, 27, 408.  
 Lund S., Pompeiano O. — *Acta Physiol. Scand.*, 1968, 73, 1.  
 Lundberg A. — *Progr. Brain Res.*, 1964, 12.  
 Lundberg A. — *Recent Advances Clin. Neurophysiol., Electroenceph., Clin. Neurophysiol.*, 1967, Suppl. 25, 35.  
 Merlis J., Lawson H. — *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 566.  
 Neal M. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1969, 36, 205.  
 Nishi S., Koketsu K. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 717.  
 Obata K., Highstein S. — *Brain Res.*, 1970, 18, 538.  
 Paton W. — *Proc. Roy Soc. Biol.*, 1961, 154, 21.  
 Phillis J., Tebecis A., York D. — *European J. Pharmacol.*, 1968, 4, 471.  
 Renshaw B. — *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 191.  
 Ryall R. — *Circ. Res.*, 1967, 21, 83.  
 Ryall R. — *Fed. Proc.*, 1969a, 28, 783.  
 Ryall R. — *Proc. IVth Int. Congr. Pharmacol.*, 1969b, 226.  
 Ryall R. — *J. Neurophysiol.*, 1970, 33, 257.  
 Scheibel M., Scheibel A. — *Brain Res.*, 1969, 13, 417.  
 Schmidt R. — *Pflugers Arch. Ges. Physiol.*, 1963, 277, 325.  
 Schweitzer A., Wright S. — *J. Physiol., London*, 1937, 89, 165.  
 Shapovalov A. — *Fed. Proc.*, 1964, Trans. Suppl., 23, T 113.  
 Sherrington C. — *Proc. Roy Soc. Biol.*, 1925, 80, 565.  
 Simpson L., Boroff D., Fleck U. — *Exp. Neurol.*, 1968, 22, 85.  
 Somjen G., Gill M. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1963, 140, 19.  
 Taverner O. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1960, 15, 201.  
 Teuchman J. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1949, 79, 257.  
 Von Euler U. — *In: Handbook of Neurophysiol.*, 1959, 1, 215.  
 Weakly J. — *J. Physiol., London*, 1969, 204, 63.  
 Weight F., Salmoiraghi G. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1966, 153, 420.  
 Weil-Malherbe H. — *In: Nerve as a Tissue*, eds. K. Rodahl and B. Issekutz, New York Harper and Row, 1966, 195.  
 Werman R., Davidoff R., Aprison M. — *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 81.  
 Wikler A. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1944, 80, 176.  
 Wikler A. — *Pharmacol. Rev.*, 1950, 2, 435.  
 Willis W., Thompson W., Willis J., Jones W. — *Nature*, 1966, 211, 1182.  
 Willis W., Willis J., Pocock M., Thompson W. — *Exp. Neurol.*, 1968, 20, 469.  
 Wilson V., Burgess P. — *J. Neurophysiol.*, 1962, 25, 636.

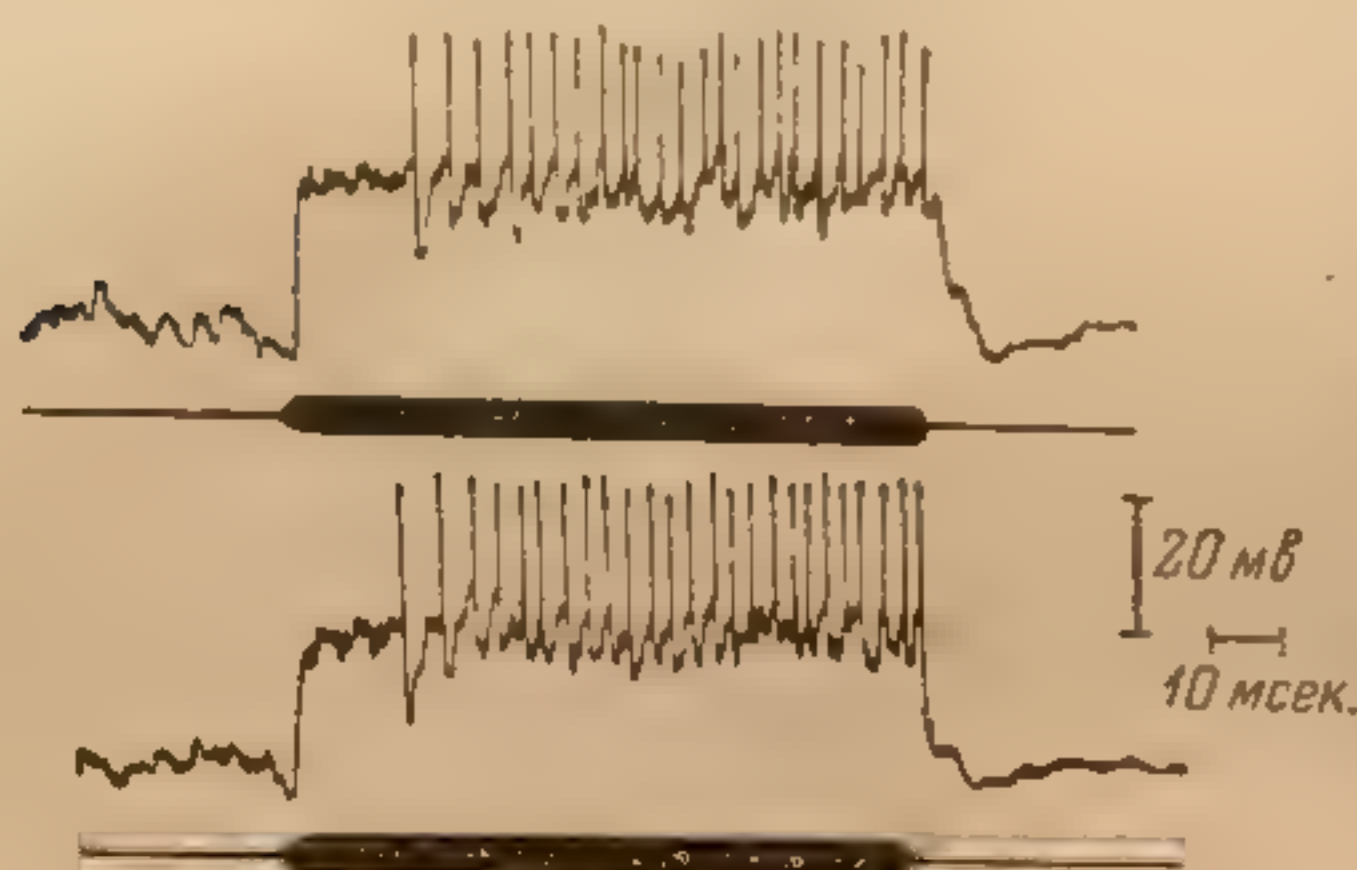


# ПРОСТРАНСТВЕННАЯ И ВРЕМЕННАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ СУММАЦИЯ: ПРЯМЫЕ И НЕПРЯМЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дж. Л. Герстейн

Кафедра физиологии Пенсильванского университета, США

Кроме морфологических, фармакологических и электрических свойств различных синаптических механизмов существует и другой важный аспект синаптической функции, касающийся того, каким образом в нервной системе осуществляется передача и переработка информации. Нервная система традиционно представляется как чрезвычайно сложная сеть, в которой каждый нейрон получает синаптические входы от многих других нейронов. Таким образом, при исследовании отдельного нейрона с помощью внеклеточного отведения и наблюдении временной последовательности потенциалов действия мы должны помнить, что эта последовательность представляет собой результат трансформации входной последовательности синаптических процессов из различных других нейронов.



Принципы, которые управляют этой трансформацией, определяют поток и состояние информации в каждой данной точке нервной системы, и будут рассмотрены ниже.

Рис. 1. Внутриклеточное отведение от нейрона кохлеарного ядра анестезированной кошки. (Gerstein et al., 1968).

Раздражение указано темной линией.

Можем ли мы непосредственно наблюдать трансформацию последовательности синаптических процессов в последовательность потенциалов действия? На некоторых препаратах нервной системы беспозвоночных это оказалось возможным, а именно — в тех случаях, когда число различных пресинаптических терминалей мало, а частота поступающих синаптических процессов достаточно низка. Оба эти ограничения необходимы, если мы должны идентифицировать и различать формы постсинаптических потенциалов. Предполагается, что каждая индивидуальная форма соответствует конкретному индивидуальному синаптическому входу. На таком препарате возможно непосредственно наблюдать, как синаптические процессы суммируются и приводят к генерации потенциалов действия. Препаратам нервной системы позвоночных, обычно свойственна, к сожалению, гораздо более высокая степень конвергенции, и поэтому весьма редко представляется возможность идентифицировать индивидуальные синаптические процессы. Имеются также и другие дополнительные осложнения, которые на рис. 1 проиллюстрированы данной нашей работой (Gerstein et al., 1968; Egulkar et al., 1968). На этом рисунке показано внутриклеточное отведение от нейрона кохлеарного ядра анестезированной кошки. При применении звукового стимула



наступает немедленная интенсивная деполяризация, которая длится на протяжении всего времени действия тона. Разряд, однако, не начинается около 20 мсек. после начала деполяризации; следует также отметить, что порог для многих поздних потенциалов действия значительно ниже начального уровня деполяризации.

Другой пример отведения из нейрона того же ядра приведен на рис. 2. В этом случае исследовался ответ на стимуляцию тонами различной частоты. Определялась вероятность разряда нейрона при каждой отдельной частоте стимуляции путем расчета постстимульных (ПСТ) гистограмм. Эти гистограммы расположены соответственно частоте стимуляции для получения «плоскости ответа» (слева на рис. 2). (Изображение плоскости повторено с некоторым изменением угла, для того чтобы создать возможность стереоскопического наблюдения; левое изображение надо рассматривать левым глазом, и наоборот). Таким образом, на этих плоскостях

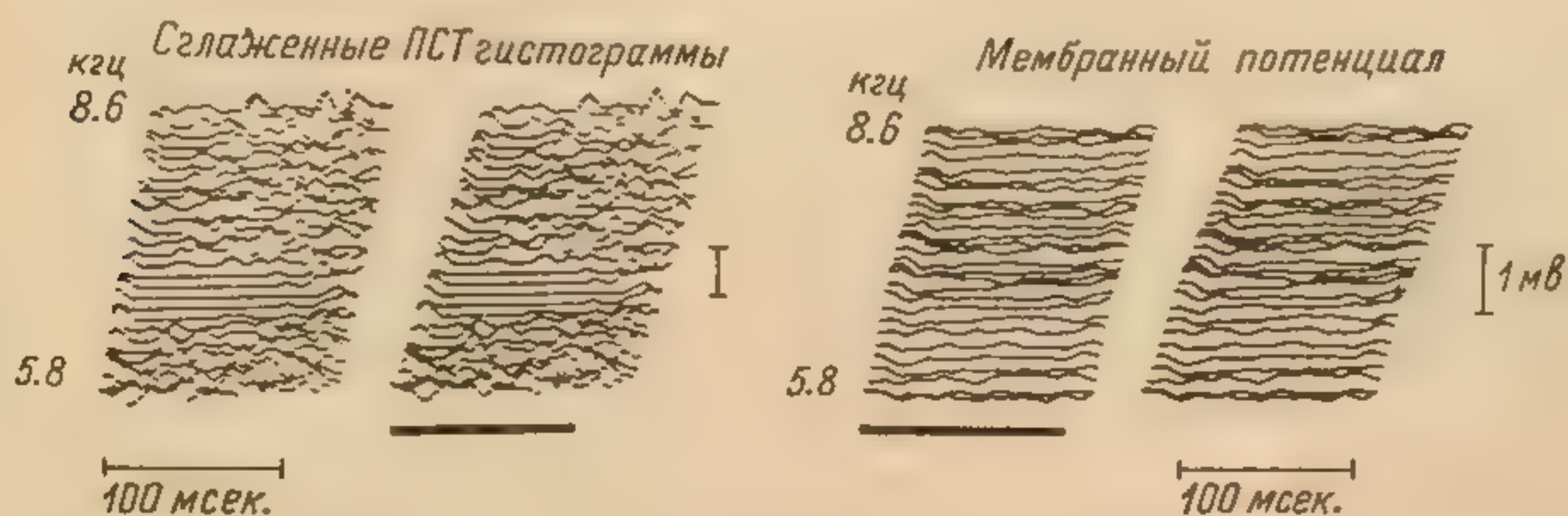


Рис. 2. Плоскости ответов для вероятности разряда и мембранного потенциала нейрона кохлеарного ядра анестезированной кошки. (Gerstein et al., 1968).

ответов время после стимуляции увеличивается слева направо, частота тона, используемого для стимуляции, увеличивается «вглубь» плоскости, а вероятность разряда измеряется по высоте от горизонтальной плоскости. Тот же микроэлектрод отводил мембранный потенциал нейрона при различных частотах стимулирующего тона. При каждой частоте подсчитывались усредненные колебания мембранного потенциала способом, аналогичным примененному для подсчета вышеприведенных ПСТ гистограмм. Эти усредненные ответы также представлены в виде плоскостей на рис. 2 справа. Для этих плоскостей слева направо увеличивается время после стимуляции, вглубь плоскости — частота стимулирующего тона, а вверх — амплитуда деполяризации. Таким образом, оба случая «плоскостей ответов» имеют ту же структуру и позволяют производить сравнение вероятности разряда и усредненного мембранного потенциала как функций частоты стимуляции и времени после окончания раздражения.

При исследовании плоскостей ответов (левая часть рис. 2) видно, что вероятность разряда примерно одинакова по всей плоскости, кроме двух зон, где разряд полностью заторможен. Эти зоны торможения разряда имеют место при различных уровнях частоты стимуляции. Следует отметить, что при низких частотах стимуляции торможение длится так же долго, как и стимулирующий тон, в то время как при более высоких частотах длительность его не так велика. Однако если исследовать соответствующие области плоскостей мембранного потенциала (правая часть рис. 2), то не заметно абсолютно никаких признаков гиперполяризации, которая могла бы соответствовать торможению разряда. Снова, как и на рис. 1, кажется, что соответствие между вероятностью разряда и значением мембранного потенциала, определяемым при внутриклеточном отведении, весьма мало.



Подобное несоответствие может показаться противоречащим нашим обычным представлениям о пороге разряда. Вероятным объяснением таких наблюдений, однако, может быть следующее: при применении внутриклеточного микроэлектрода не обязательно регистрируется тот же потенциал, что и в триггерной зоне нейрона, поскольку нейронная мембрана обладает пассивными электрическими кабельными свойствами. Таким образом, наличие или отсутствие соответствия между вероятностью разряда и наблюдаемым мембранным потенциалом будет зависеть от того, окажется ли микроэлектрод вблизи триггерной зоны или нет. Мы привели здесь два примера несоответствия; на различных других нейронах, исследованных в нашей лаборатории, были показаны простые прямые взаимоотношения между вероятностью разряда и наблюдаемым мембранным потенциалом. Таким образом, мы вынуждены рассматривать дендриты и сому нейрона, учитывая кабельные свойства, так же как это

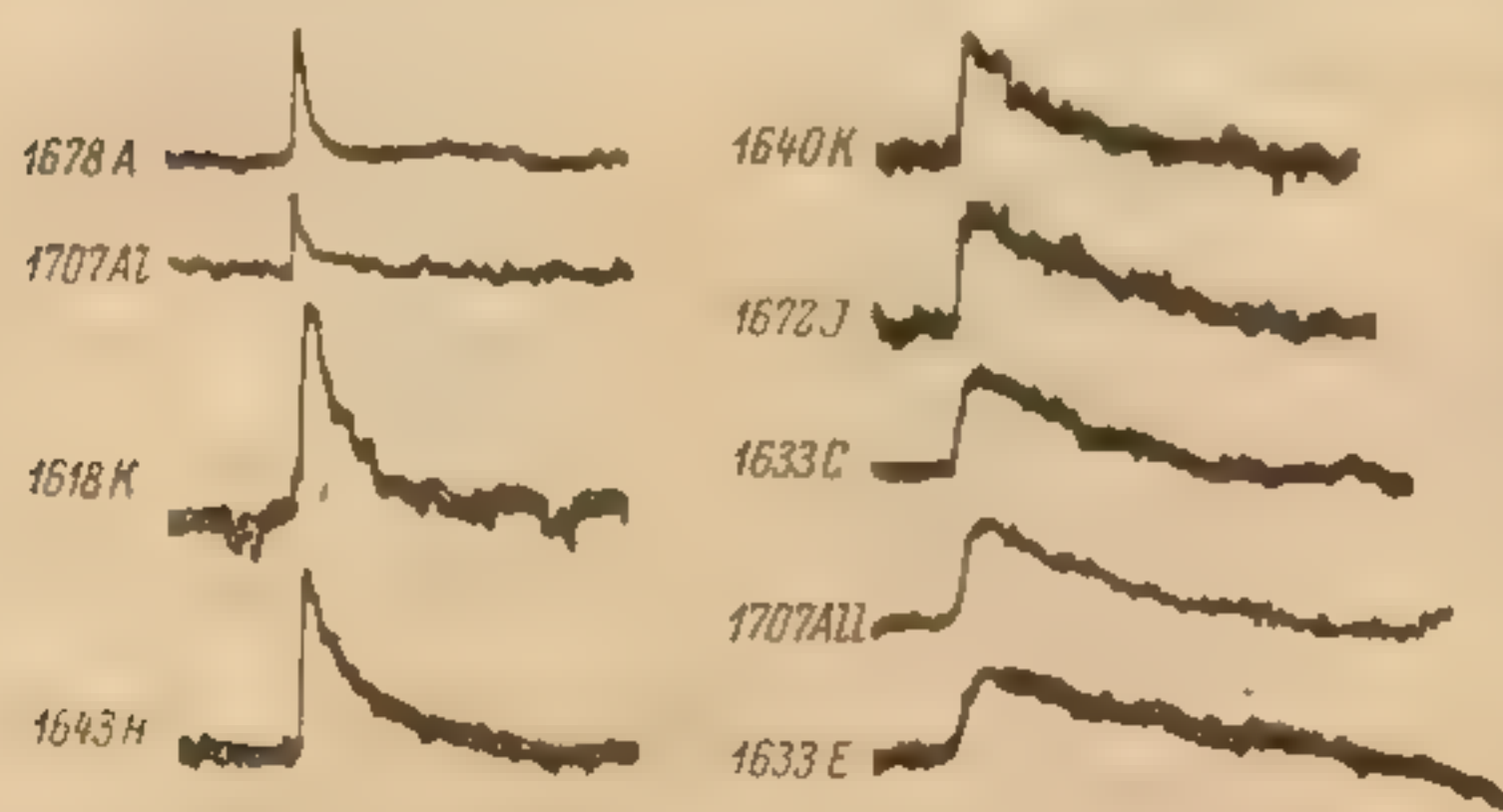


Рис. 3. Отдельные единичные постсинаптические потенциалы, регистрируемые в мотонейроне кошки. (Следует обратить внимание на различные постоянные времени). (Burke, 1967).

последовательностью ПСП на синаптическом входе и результирующей последовательностью потенциалов действия. В то же время, как было показано, прямое наблюдение процессов суммации осложняется искажениями, которые вносятся теми же кабельными свойствами мембраны.

На препаратах беспозвоночных, например на анлизии, нетрудно продемонстрировать различную форму постсинаптических потенциалов (ПСП), причем каждая из них соответствует различному афферентному пути. Берк (Burke, 1967) представил аналогичные данные для мотонейронов кошки (рис. 3). Каждое колебание на этом рисунке представляет единичный ПСП, который наблюдается через определенный интервал после разряда мышечного веретена. Эти ПСП были получены на различных препаратах, и у них обнаруживаются широкие различия постоянной времени. Если учесть кабельные свойства дендритов, то можно сделать предположение, что ПСП, имеющие короткую длительность, происходят от синаптических структур, расположенных вблизи отводящего электрода, тогда как более длительные ПСП — от структур более удаленных. Берк (Burke, 1967) также показал, что два ПСП, совпадающие во времени, могут суммироваться в одних случаях линейно, а в других — нелинейно. По видимому, синапсы, близко расположенные друг к другу, взаимодействуют нелинейно, тогда как синапсы, находящиеся далеко друг от друга, не взаимодействуют, что приводит к линейной суммации эффектов на постсинаптической мембране.

Таким образом, свойства постсинаптических потенциалов определяются двумя пространственными факторами: 1) расположением активной

делается в отношении аксона. Расчеты для такой системы значительно более сложны, чем для аксона, ввиду значительной геометрической сложности типичного нейрона. Однако при некоторых упрощающих допущениях существует возможность расчета ожидаемых результатов. Даже без таких расчетов очевидно, что свойства пространственной и временной суммации относятся к синаптическому входу, который распределен по поверхности дендрита, и что эти свойства определяют отношения между

...ней стру...  
...свойств...  
...опре...  
...временно...  
...структ...  
...к ко...  
...на пост...  
...синаптической...  
...потенциалу... то...  
...При таких об...  
...состоятельные акт...  
...синаптический п...  
...того же сип...  
...влиятельства набли...  
...сложные форм...  
...суммации...  
...из работы Сегун...  
...авторами (Segundo...  
...1963), проведенной н...  
...ти. Показаны внутри...  
...ные отведения при э...  
...ческой стимуляции н...  
...ствола, который вх...  
...ганглий. Первый и...  
...стимулы в каждой п...  
...вательности фиксиро...  
...времени, второй же...  
...наносится в один из м...  
...обозначенных буква...  
...ясно видно, что наиб...  
...ПСП вызываются по...  
...тервал, за который...  
...рисунке справа, лиш...  
...действия.

На приведенных...  
...различить нег...  
...потенциал. Однако п...  
...необычная ситуа...  
...иричных клетках п...  
...быстрые посл...  
...е, в реальном с...  
...применение...  
...какой-либо параметр...  
...конкретного ПС...  
...время; в...  
...наблюдению. В таки...  
...учения свойств си...  
...непрямых мето...  
...на математическ...  
...потенциалов действи...  
...Для того чтобы...  
...которая может быть...  
...механизмов, рассмот...  
...ности, полученные в

Азучи мотонейрон  
ПСП



синаптической структуры на дендрите и 2) расстоянием между синаптическими структурами, которые одновременно активируются.

Временные свойства приходящей пресинаптической активности также играют важную определяющую роль для постсинаптической активности. Один тип временной суммации при повторной активности отдельной синаптической структуры может быть объяснен в терминах равновесных потенциалов, к которым синаптическое действие стремится сместить потенциал на постсинаптической мембране (Eccles, 1964). Если потенциал на постсинаптической мембране смещается по направлению к равновесному потенциалу, то ПСП, вызываемый активным синапсом, становится меньше. При таких обстоятельствах две быстро следующие друг за другом последовательные активации той же синаптической структуры вызовут постсинаптический потенциал, который превышает эффект одиночной активации того же синапса не в два раза, а несколько меньше. При других

обстоятельствах наблюдаются более сложные формы временной суммации. Рис. 4 взят из работы Сегундо с соавторами (Segundo et al., 1963), проведенной на аплизии. Показаны внутриклеточные отведения при электрической стимуляции нервного ствола, который входит в ганглий. Первый и третий стимулы в каждой последовательности фиксированы во времени, второй же стимул наносится в один из моментов, обозначенных буквами А—Д.

Ясно видно, что наибольшие ПСП вызываются последовательностью стимулов, содержащей длинный интервал, за которым следует короткий. В случае, показанном на этом рисунке справа, лишь такая последовательность могла вызвать потенциал действия.

На приведенных примерах временной и пространственной суммации можно различить непосредственно каждый отдельный постсинаптический потенциал. Однако при нормальном функционировании нервной системы это необычная ситуация. В более общем случае, как это наблюдается в первых клетках позвоночных, к генерации потенциалов действия приводят быстрые последовательности ПСП, перекрывающих друг друга. Далее, в реальном с физиологической точки зрения эксперименте какой либо параметр изменяется во времени. В таких условиях появление конкретного ПСП в исследуемом нейроне также динамически изменяется во времени; в то же время это не может быть подвергнуто прямому наблюдению. В таких случаях приходится применять непрямые методы изучения свойств синаптических механизмов. Далее мы рассмотрим два вида непрямых методов, используемых для этих целей. Первый метод основан на математическом моделировании нейрона, второй — на определенной математической обработке и преобразовании последовательностей потенциалов действия.

Для того чтобы логически развить требования к нейронной модели, которая может быть использована для изучения свойств синаптических механизмов, рассмотрим некоторые типичные импульсные последовательности, полученные в нашей лаборатории при применении динамического

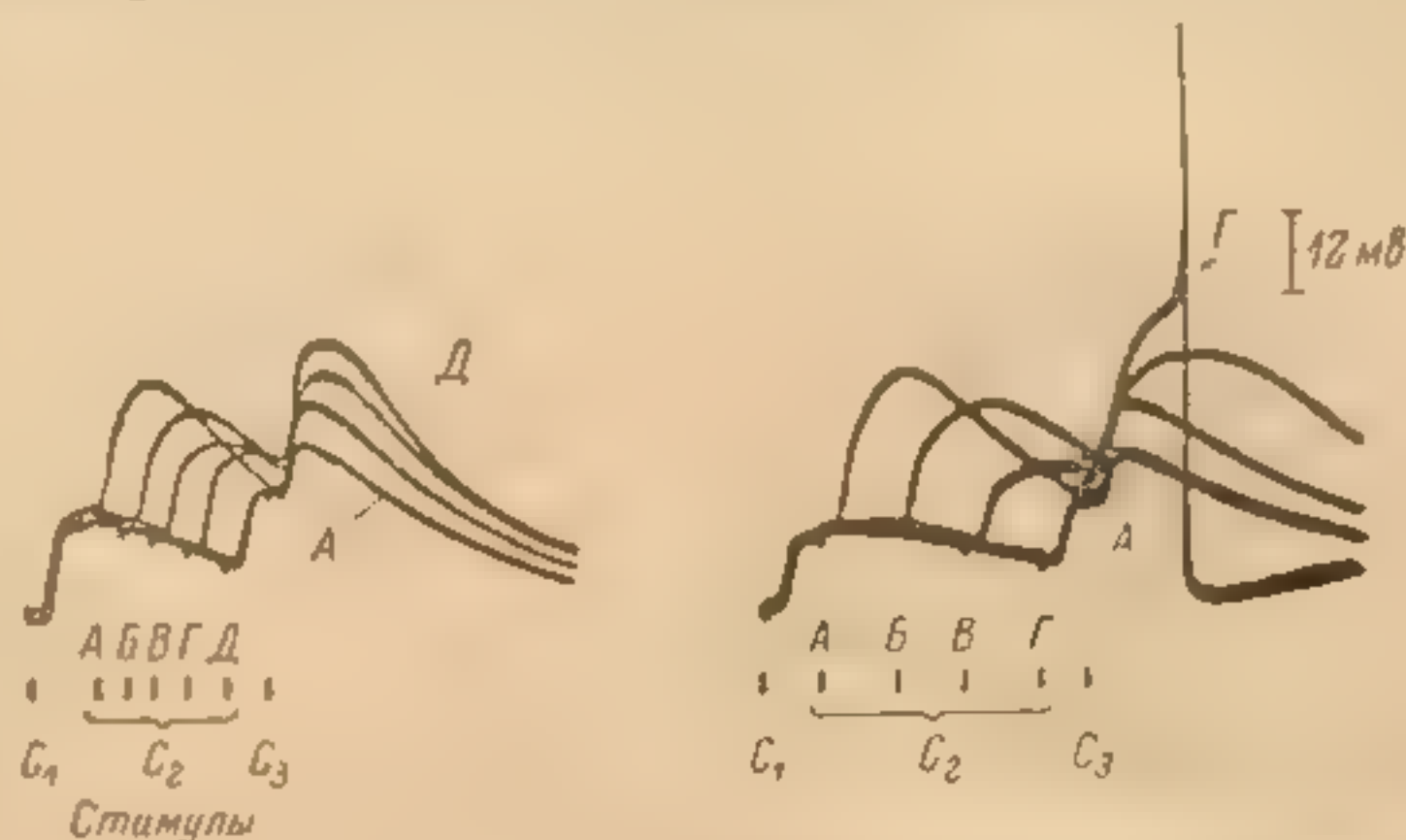
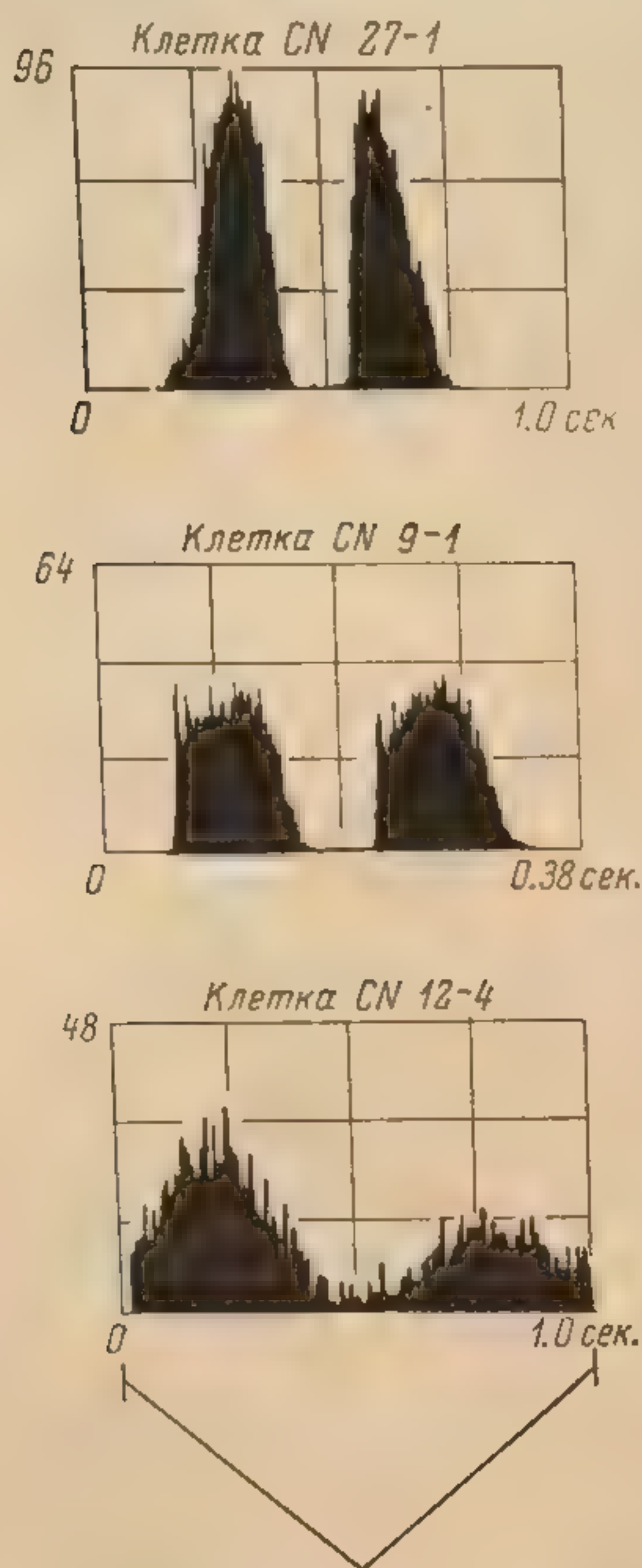


Рис. 4. Исследование свойств временной суммации в нейронах аплизии. (Segundo et al., 1963).

Стимул  $C_2$  наносится в один из указанных моментов времени (А—Д);  $C_1$  и  $C_3$  — в фиксированные моменты.



стимула (Erulkar et al., 1968). На рис. 5 представлены ПСТ гистограммы для трех различных нейронов кохлеарного ядра анестезированной кошки при применении частотно-модулированных тонов. Мгновенная частота тона указана линией внизу рисунка; левая часть каждой гистограммы показывает характер импульсного ответа на тон, линейно убывающий по частоте, правая же часть — характер импульсного ответа на линейное



возрастание тона. Как это обычно делается для ПСТ гистограмм, стимул повторялся много раз, чтобы получить точное усреднение импульсного ответа. (Почти идентичные гистограммы могут быть получены для нейронов зрительной системы в ответ на пространственное перемещение зрительного раздражения).

Верхняя гистограмма на рис. 5 обладает зеркальной симметрией относительно центральной оси, так же как и изменение частоты стимула во времени. (Другими словами, если обернуть левую часть гистограммы вокруг оси симметрии, она окажется весьма сходной с правой частью гистограммы). Это означает, что наблюдаемый нейрон отвечает лишь на мгновенное значение частоты стимулирующего тона в пределах определенной полосы частот и никаким образом не реагирует на «предысторию» стимула. Разряд такого нейрона, очевидно, не чувствителен к знаку модуляции частоты. Однако следует отметить, что этот нейрон сохраняет и передает информацию, которая в принципе может быть использована вышележащим нейроном для определения того, увеличивается ли частота стимула или уменьшается.

Рис. 5. ПСТ гистограммы ответов трех различных нейронов кохлеарного ядра на частотно-модулированный тон. (Вид частотной модуляции показан внизу). (Erulkar et al., 1968).

Средняя гистограмма на рис. 5 имеет переводную симметрию относительно центральной оси, т. е. левая часть гистограммы может быть сдвинута на правую часть и почти точно совпадет с ней. Это означает, что исследуемый нейрон отвечает именно на частоту стимулов в определенном диапазоне, но не вообще на мгновенную частоту стимулирующего тона. В разряде такого нейрона теряется информация как о мгновенной частоте стимула, так и о знаке модуляции частоты, и эта информация не может (даже в принципе) быть восстановлена следующим нейроном.

Наконец, нижняя гистограмма на рис. 5 асимметрична. Это означает, что исследуемый нейрон отвечает на знак модуляции частоты стимула.

Имея эти три типичных вида разрядов в ответ на динамический стимул и предполагая, что такая стимуляция приводит к последовательной активации различных синаптических структур, влияющих на исследуемый нейрон, мы можем теперь выделить семейство моделей нейронов, которые

... быть использо  
... предложе  
... Роллом (Ra  
... этой м  
... последовател  
... двумя  
... клетки предст  
... синаптичес  
... буквой  
... слева вве

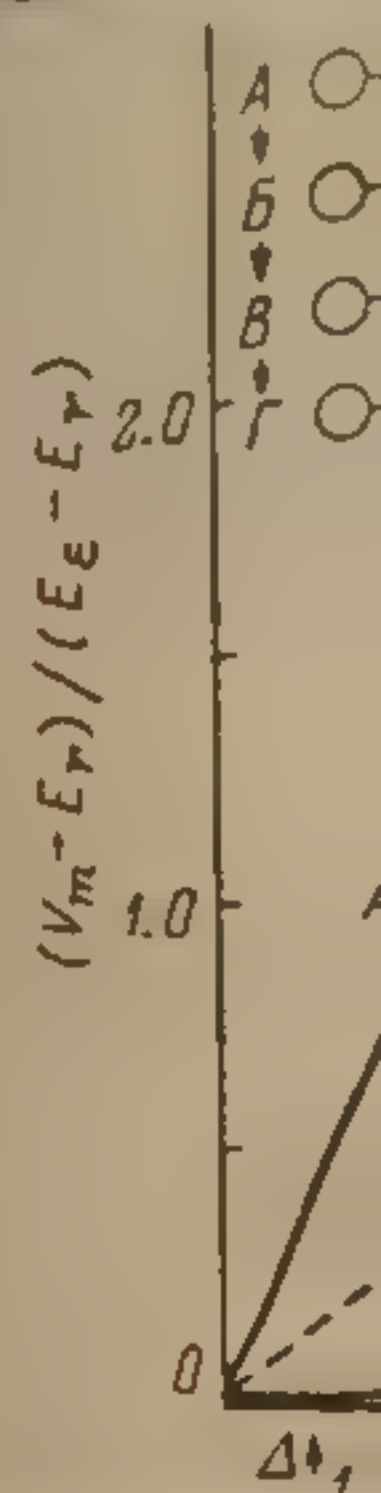


Рис. 6. Мо  
вания прос

... которая сдвиг  
... последовательность  
... синаптическую акт  
... моделируемой клет  
... синаптических поте  
... показаны внизу ри  
... синаптической акт  
... по форме (временн  
... временной активаци  
... пунктирной линии  
... при двух противо  
... Модель, создан  
... рептации клеткой  
... на основе исполь  
... мации на дендрите  
... потенциалов дейст  
... последовательностей  
... задося невозможн  
... исследована Ферн  
... в модели Ролла,  
... может происходить  
... культивирующие по  
... генератором пико  
... характерности. Моде



могут быть использованы для исследования синаптических механизмов суммации.

Ранее предложенная модель с требуемыми характеристиками была описана Роллом (Rall, 1964) и представлена на рис. 6. Существенной особенностью этой модели является то, что синаптический вход включается последовательно на различные участки моделируемого дендрита. Это показано двумя различными последовательностями на рисунке сверху. Сoma клетки представлена как ветвление, обозначенное через  $I$ , а активируемые синаптически в каждый момент времени ветвления дендрита обозначены буквой  $E$ . Таким образом, последовательность, показанная на рисунке слева вверху ( $A, B, B, A$ ), представляет синаптическую активацию

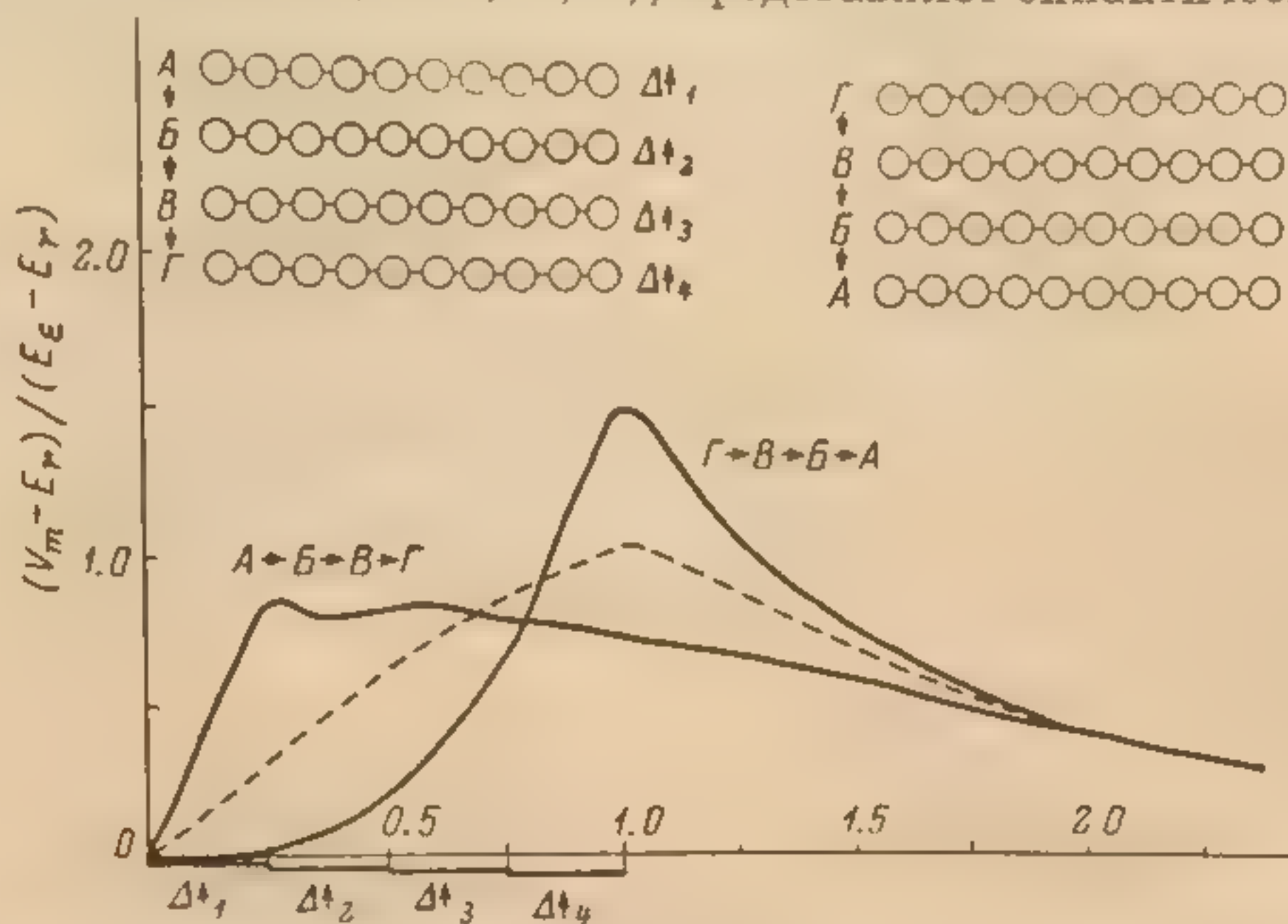


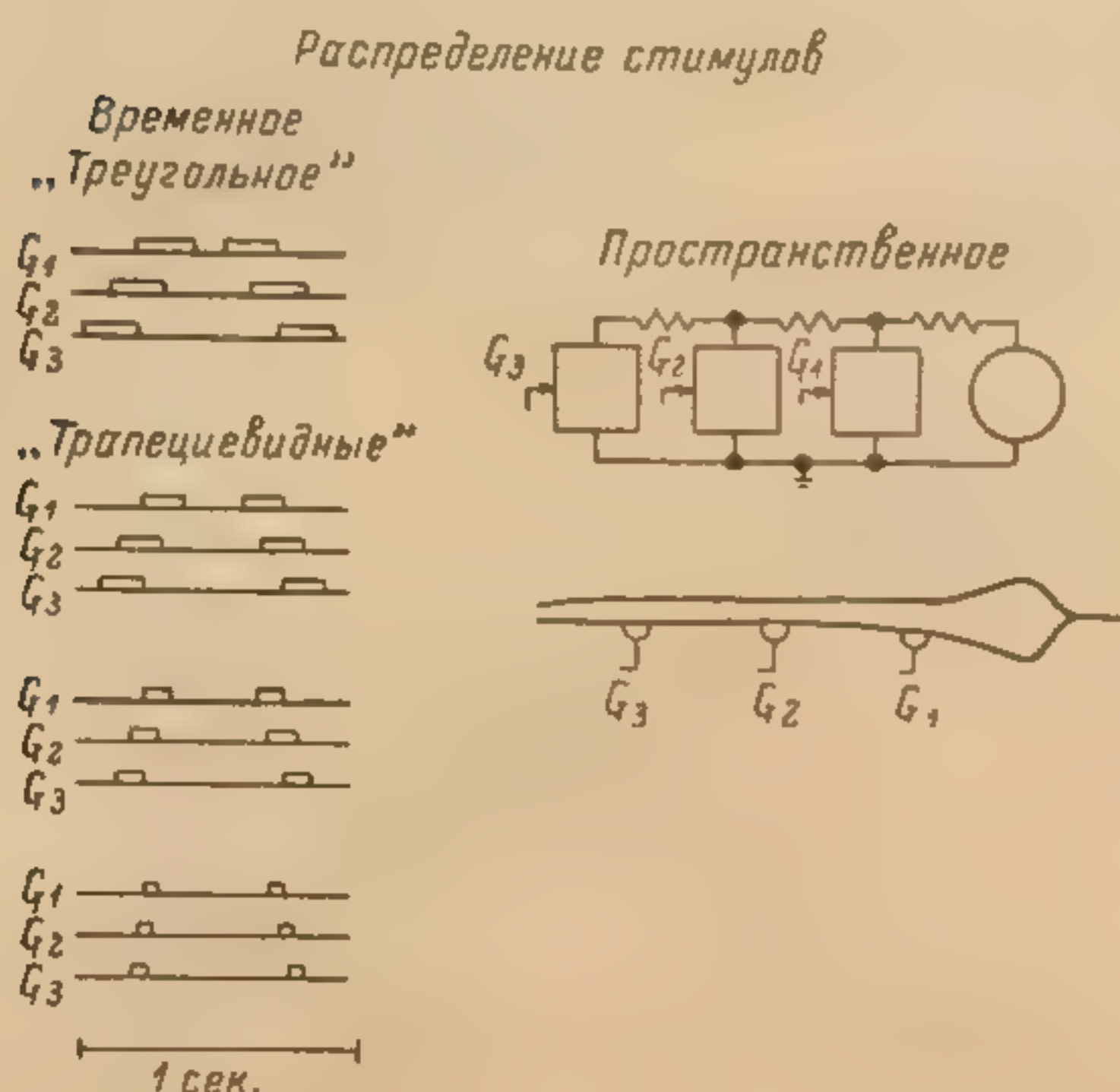
Рис. 6. Модель дендрита с десятью ветвлениями для исследования пространственного распространения синаптического возбуждения. (Rall, 1964).

цию, которая сдвигается вдоль дендрита в направлении от тела клетки. Последовательность же справа вверху рисунка ( $G, B, B, A$ ) представляет синаптическую активацию, которая сдвигается по направлению к соме моделируемой клетки. Соответствующие рассчитанные значения постсинаптических потенциалов, которые наблюдались бы вблизи тела клетки, показаны внизу рисунка. Ясно видно, что при двух направлениях сдвига показаны внизу рисунка. Ясно видно, что при двух направлениях сдвига показаны внизу рисунка. Ясно видно, что при двух направлениях сдвига показаны внизу рисунка.

Модель, созданная Роллом, предполагает мощный механизм дифференциации клеткой различных входных временных последовательностей на основе использования свойств временной и пространственной суммации на дендрите. Модель Ролла, однако, не включала в себя генератор потенциалов действия; таким образом, предсказание импульсных последовательностей для сравнения с экспериментальными данными оказалось невозможным. Модель, более подходящая для этой цели, была исследована Ферналдом в нашей лаборатории (Fernald, 1971). Как и исследована Ферналдом в нашей лаборатории (Fernald, 1971). Как и исследована Ферналдом в нашей лаборатории (Fernald, 1971).



ние последовательностью стимулов и анализ результирующих импульсных последовательностей выполняется ЭВМ. Блок-схема электронных цепей модели показана на рис. 7 справа вверху. Квадраты символизируют зоны дендрита, стрелки с обозначениями  $G_1$ ,  $G_2$  и  $G_3$  — синаптические структуры, а круг — область генерации потенциала действия. Такое соединение электронных цепей выбрано для того, чтобы попытаться имитировать схематический рисунок нейрона, приведенный здесь же внизу. Слева на рис. 7 показаны разные временные последовательности активации различных участков расположения синапсов. Эти последовательности стремятся, как и на модели Ролла, имитировать сдвиги синаптической активации либо к телу клетки, либо от него.



Проверим теперь, вырабатывает ли такая модель импульсные последовательности, которые имитируют ответы реальных нейронов на динамические стимулы, показанные на рис. 5. Результаты представлены на рис. 8. ИСТ гистограммы расположены в том же порядке, что и на

Рис. 7. Модель нейрона с пространственным распределением входов и генератором потенциалов действия. (Входные временные последовательности показаны слева). (Fernald, 1971).

рис. 5, т. е. верхняя гистограмма зеркально симметрична, у средней — переводная симметрия, а нижняя асимметрична. Каковы же были условия модели, приводящие к такому виду гистограмм? В каждом случае за синаптической активацией с временной последовательностью  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  следовала синаптическая активация с последовательностью  $G_3$ ,  $G_2$ ,  $G_1$ . Этот цикл многократно повторялся, для того чтобы получить достаточный набор данных для ИСТ гистограмм. Единственным различием между тремя конфигурациями модели являлось относительное пространственное расположение синаптических структур. Конфигурация, которая приводила к зеркальной симметрии ИСП гистограмм, отличалась однородным пространственным распределением моделированных синаптических окончаний (в этом случае были представлены лишь структуры  $G_1$  и  $G_2$ ; добавление также однородно распределенной  $G_3$  приводило к более сложной по виду, но также зеркально симметричной гистограмме). Гистограммы с переводной симметрией и асимметричные гистограммы возникали при конфигурациях модели, когда синаптическая активация сдвигалась вдоль дендрита, причем безразлично, к телу клетки или от него. Для переводной симметрии требовалась большая сила синаптического действия входа, чем для асимметрии, тогда как пространственная и временная последовательность включения входов была одинакова в обоих случаях. Таким образом, на модели можно предсказать, что асимметричный на имеющий переводную симметрию просто при увеличении силы стимул-гических экспериментами.



Рис. 8. ИСТ для воспроизведения дели

трода. Сходство между рис. 9, полученными. Таким образом, очевидно, синаптических возможно наблюдение конструирование модели успешно воспроизводит различных типах див. Например, весьма вероятно, являются в синапсов, могут также деления во времени во том распределении со. Тот факт, что может большую совокупнос изменения параметр что детали модели значны. Систематич в анатомическое различия конверги синаптические оконча они поступают. Как



На рис. 1 и 2 было показано, что вероятность разряда и мембранный потенциал, отводимый внутриклеточно, не обязательно связаны простыми взаимоотношениями. Мы предположили, что это результат проявления кабельных свойств дендритов и взаимосвязи пространственной и временной суммации. Как показано на рис. 9, модель Ферналда позволяет также демонстрировать несоответствие между вероятностью разряда и мембранным потенциалом в участках, удаленных от места генерации пика. Усредненные значения мембранного потенциала были получены в точках модели  $M_2$  и  $M_3$ , тогда как ИСТ гистограмма представляет вероятность появления разрядов, возникающих в участке  $S$  — генераторе пиков. Мы предполагаем, что это имитирует ту физиологическую ситуацию, когда генератор пиков существенно удален от кончика микроэлек-

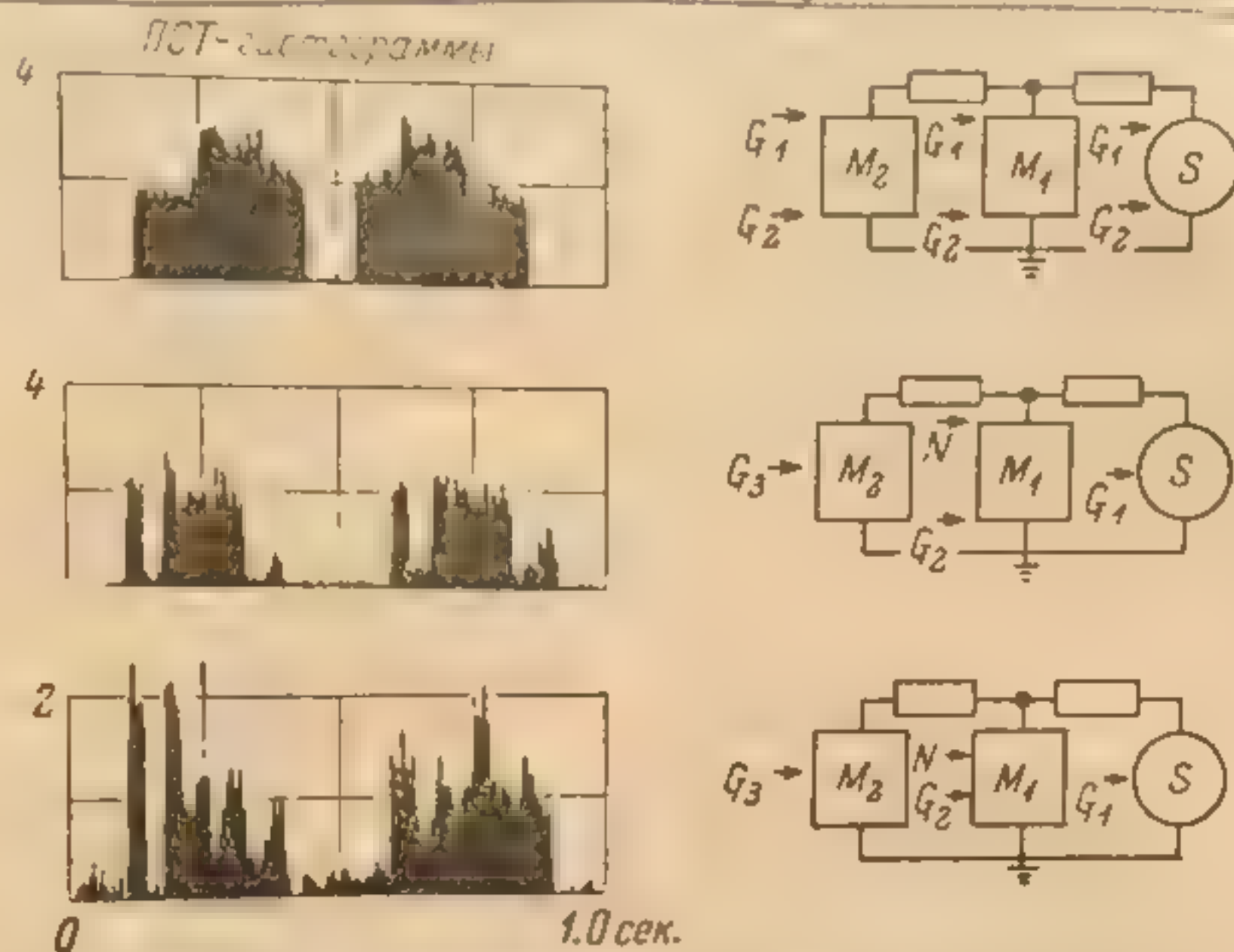


Рис. 8. PST гистограммы трех конфигураций модели для воспроизведения данных рис. 5. (Конфигурации модели показаны справа). (Fernald, 1971).

трода. Сходство между физиологическими данными на рис. 1 и данными рис. 9, полученными на модели, поразительно.

Таким образом, очевидно, что весьма полезным подходом к исследованию синаптических механизмов интеграции в ситуациях, когда невозможно наблюдение действительной последовательности ПСП, является конструирование моделей нейронов. Несмотря на то что модель Ферналда успешно воспроизводит существенный ряд характеристик разрядов при различных типах динамической стимуляции, несомненно могут существовать другие типы моделей, которые выполняют это так же хорошо. Например, весьма вероятно, что многие свойства модели Ферналда, которые являются результатом пространственного распределения синапсов, могут также проявляться как результат соответствующего распределения во времени возбуждающих и тормозных воздействий при однородном распределении соответствующих структур по поверхности дендрита. Тот факт, что может быть создана модель, воспроизводящая какую-либо большую совокупность данных и даже предсказывающая результаты изменения параметров стимуляции, еще, к сожалению, не доказывает, изменения параметров действительно правильны. Модели вообще неоднозначны. Систематическое относительное параметров стимула пространственное распределение синаптических структур на дендрите не описано в анатомической литературе с очевидностью, хотя хорошо известно, что различные конвергирующие пути имеют тенденцию образовывать свои синаптические окончания на различных участках нейрона, к которому они поступают. Как и следовало ожидать, попытки создать модели, кото-



рые объясняют характер импульсных последовательностей в ответ на динамически изменяющиеся стимулы, указали на ряд новых областей, где необходимы такие исследования.

Существует и другой, отличный от описанного выше подход к изучению синаптической интеграции. Он применяется в том случае, если ПСП недоступны непосредственному наблюдению, но имеется возможность одновременной регистрации импульсных последовательностей от двух или более нейронов. При помощи соответствующих математических расчетов на основе характеристик двух импульсных потоков оказывается возможным сделать вывод о природе синаптических связей, которые могут существовать либо непосредственно между двумя исследуемыми нейро-

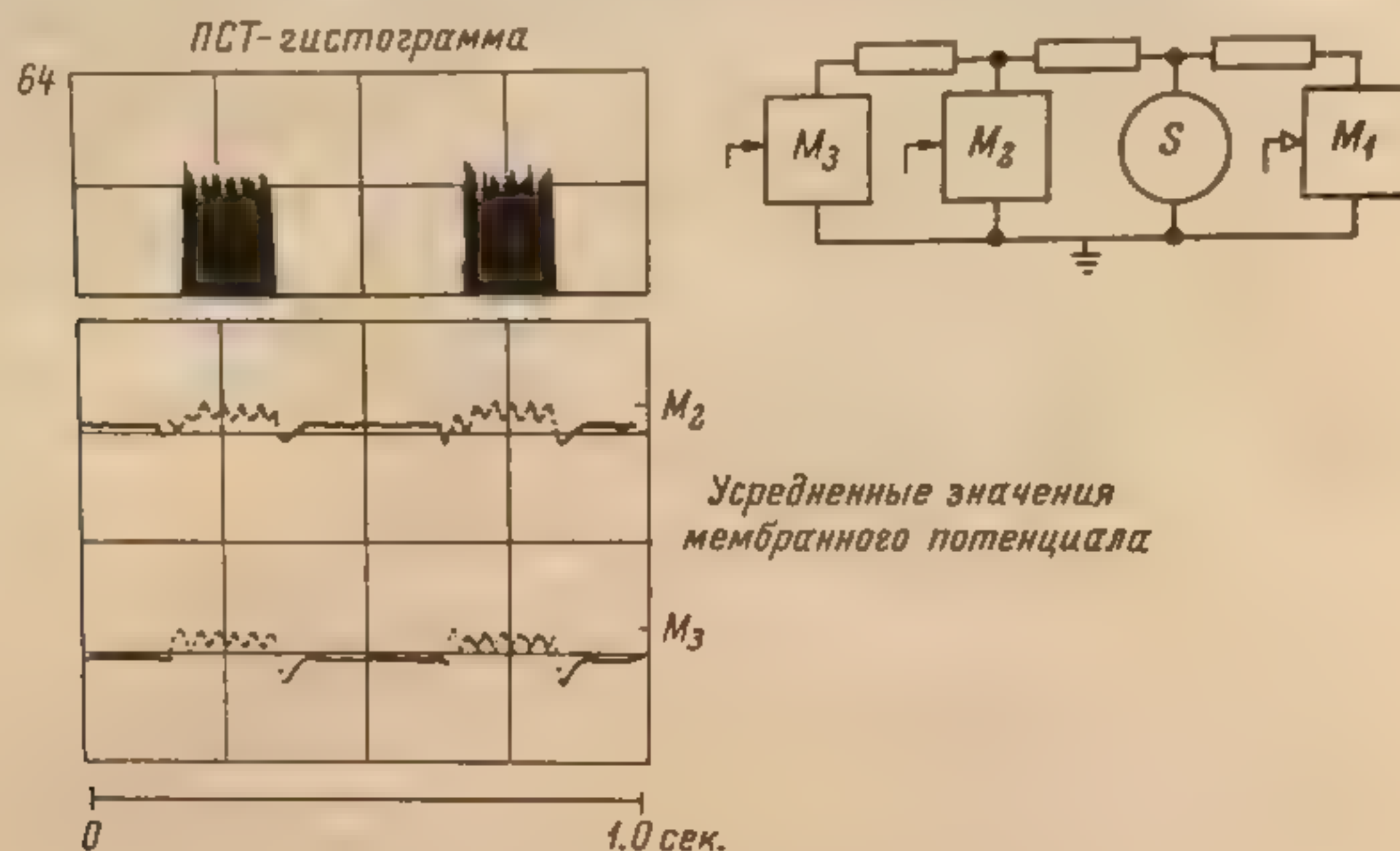


Рис. 9. Сравнение вероятности разряда и усредненного мембранного потенциала на данной модели. (Воспроизведение данных рис. 1 и 2). (Fernald, 1971).

нами, либо через общий для них вход. Таким образом, при помощи методов, излагаемых ниже, возможно описать два исследуемых нейрона *A* и *B* с помощью диаграммы связей, представленной на рис. 10. На нем через *S* обозначен источник синаптического действия, запускаемый стимулом; *O* представляет другой источник синаптического действия, не связанный со стимулом, а *I* — различные добавочные интернейроны. Стрелками представлено перемещение потенциалов действия и синаптической активности (возбуждающей или тормозной) между различными элементами. Необходимо отметить, что диаграмма на рис. 10 может содержать больше элементов и связей, чем имеется в любом конкретном физиологическом случае. Далее, эта диаграмма логически не отличается от диаграммы, в которой введены добавочные интернейроны между любыми двумя элементами. Таким образом, эта диаграмма представляет простейшую модель связей между нейронами *A* и *B* и связей, поступающих к ним, и должна рассматриваться скорее как функциональное, а не как анатомическое описание этих связей.

Когда одновременно наблюдаются импульсные последовательности от двух или более нейронов, можно прежде всего произвести все обычные расчеты, для того чтобы описать каждую последовательность и ее связь со стимулом. Для этого могут использоваться гистограммы межимпульсных интервалов (МИИ), автокорреляционные гистограммы и ПСТ гистограммы, которые определяют интервалы между импульсами, наличие скрытой периодичности в их последовательности и влияние стимула на

Рис. 10. Диаграмма воз-  
следуемыми нейронами *A*  
буждающими и

форме кросскорреляции  
из модельных экспери-  
ментов, чтобы вызвать им-  
пульсы (рис. 10), использо-  
вание нейронов и позволя-  
ет исследовать синап-  
тических связей. При  
кросскорреляционных  
гистограммах *a* и *b* пол-  
ного синаптического  
Соответственно обозна-  
нейрона *A* через нек-  
марная синаптическая  
и максимальные от-  
имеют место именно  
рон *A*, так и нейрон  
ния, что определяло  
гих значениях време-  
и *g* получены при  
входа от общего и  
обозначениям рис. 1  
и *B*. Кажется, что  
весьма сходны с ин-  
мом возбуждения.  
вызвать требуются го-  
грамме, и пики само-  
что общее торможение  
ной гистограмме *b*.  
даются от торможения  
способны разрядить  
Весьма полный ката-  
15 Физиология и с



такую последовательность. Возможны также более сложные измерения зависимостей различных порядков в данных импульсных последовательностях (Perkel et al., 1967a). Все эти расчеты применяются для того, чтобы классифицировать и характеризовать отдельный нейрон.

Для целей же исследования синаптических механизмов интеграции более полезна другая группа расчетов, вскрывающих взаимоотношения между одновременно отводимыми импульсными последовательностями (Perkel et al., 1967b). Большинство их основано на установлении кросс-корреляционной зависимости. Таким расчетом является усредненное сравнение одной наблюдаемой импульсной последовательности с другой. При выполнении такого расчета одна из них сдвигается во времени относительно другой, так что в результате события одной последовательности систематически сравниваются с предшествующими, одновременными или более поздними событиями другой последовательности. Пики или впадины на кросскоррелограмме означают, что существует определенная временная зависимость между разрядами двух нейронов. Каждый возможный тип связей между исследуемыми нейронами приводит к характерной

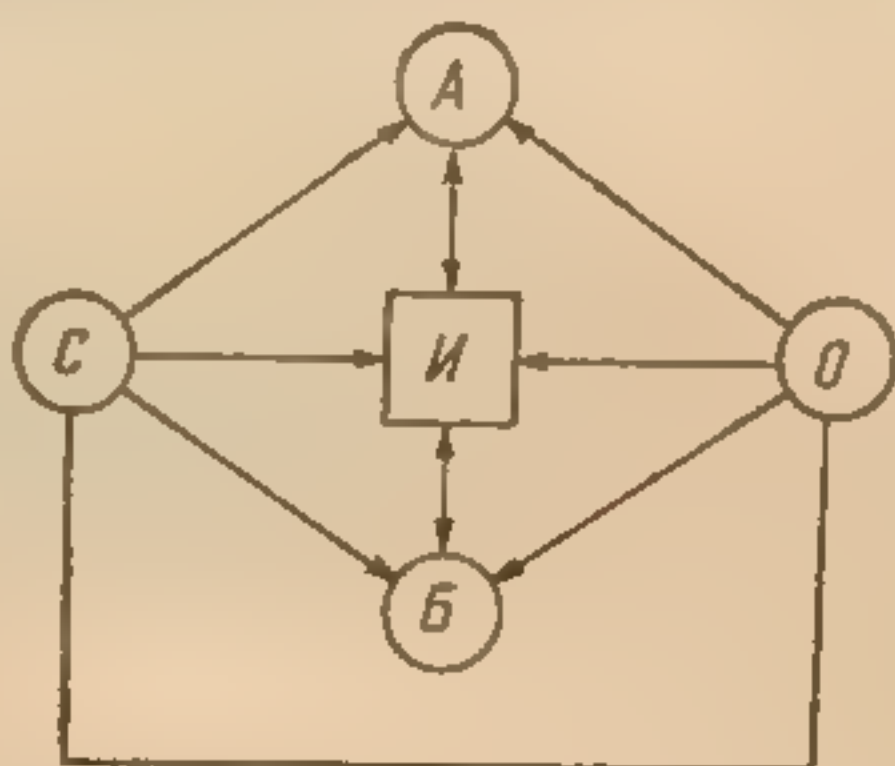


Рис. 10. Диаграмма возможных связей между исследуемыми нейронами А и В. (Пути могут быть возбуждающими или тормозными).

форме кросскорреляционной гистограммы. Некоторые примеры, взятые из модельных экспериментов на ЭВМ, показаны на рис. 11. Для того чтобы вызвать импульсные последовательности в нейронах А и В (рис. 10), использовалась программа, имитирующая характеристики нейронов и позволяющая представлять любой желаемый вид синаптических связей. При помощи другой программы затем рассчитывались кросскорреляционные гистограммы (рис. 11). Кросскорреляционные гистограммы а и б получены при наличии прямого возбуждающего и тормозного синаптического соединения между исследуемыми нейронами. Соответственно обозначениям рис. 10, существует синаптический путь от нейрона А через некоторое количество интернейронов к нейрону В. Суммарная синаптическая задержка в этом пути составляла около 100 мсек., и максимальные отклонения на кросскорреляционных гистограммах имеют место именно при этом значении временной задержки. Как нейрон А, так и нейрон В спонтанно активны в данном случае моделирования, что определяло общий фоновый уровень кросскорреляции при других значениях временной задержки. Кросскорреляционные гистограммы в и г получены при наличии общего возбуждающего и общего тормозного входа от общего источника к исследуемым нейронам. Соответственно обозначениям рис. 10, существуют синаптические пути от О к А и от О к В. Кажется, что пики, возникающие при двух последних ситуациях, весьма сходны с пиком на кросскорреляционной гистограмме а при прямом возбуждении. Однако при общем возбуждающем или тормозном входе требуются гораздо более сильные синаптические связи, чтобы вызвать появление отчетливых пиков на кросскорреляционной гистограмме, и пики сами по себе несколько шире. Может вызвать удивление, что общее торможение приводит к появлению пика на кросскорреляционной гистограмме б. Объяснить это можно тем, что оба нейрона освобождаются от торможения с определенной временной задержкой и затем способны разряжаться при действии других возбуждающих входов. Весьма полный каталог кросскорреляционных гистограмм, наблюдаемых



при различных соединениях исследуемых нейронов и входов к ним, представлен в недавней работе Мура и соавторов (Moore et al., 1970), а соответствующие физиологические примеры — в работе Герстейна (Gerstein, 1971).

Если в эксперимент вводится периодический стимул, который влияет на исследуемые нейроны, в кросскорреляционной гистограмме могут

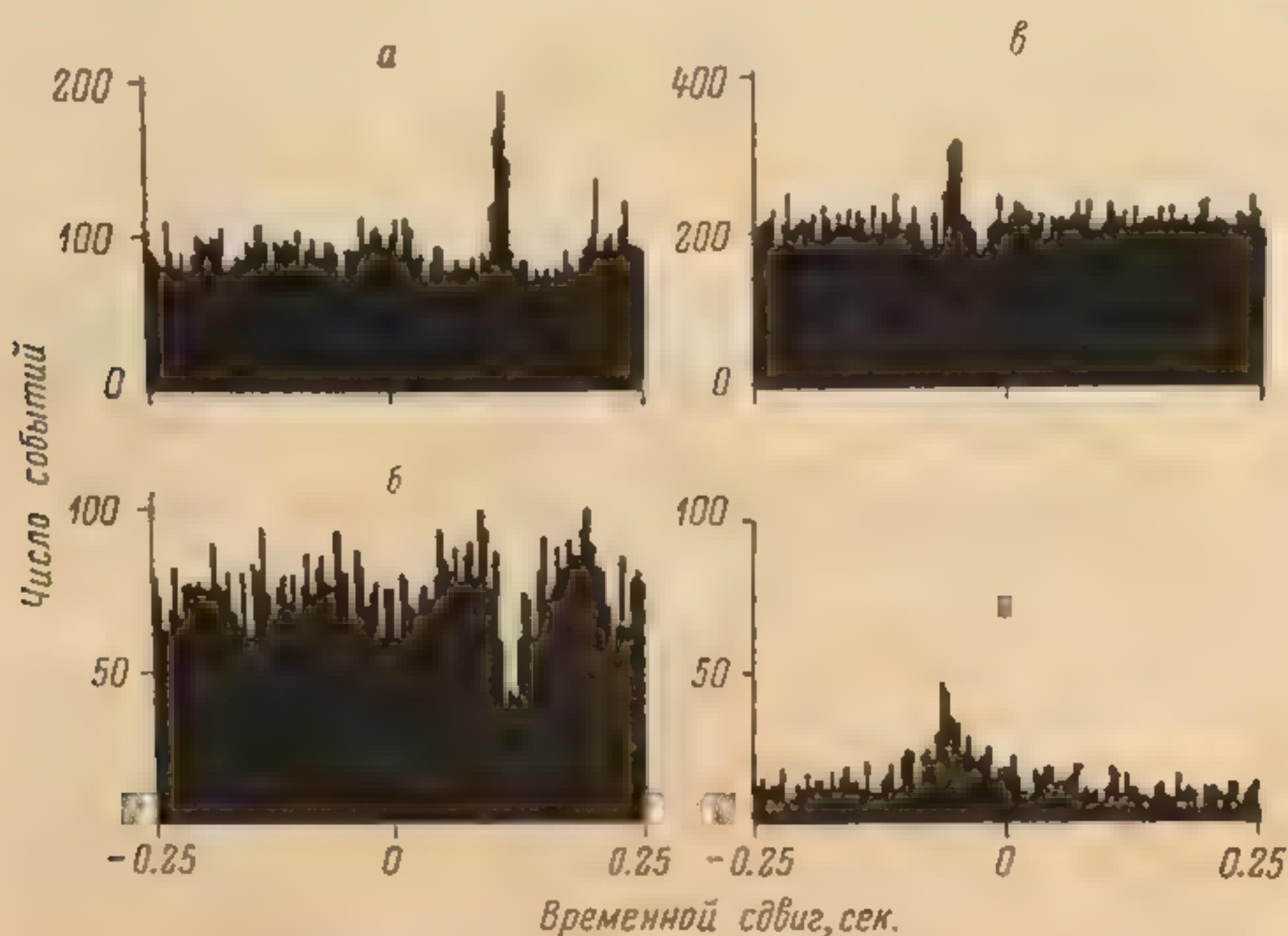


Рис. 11. Примеры кросскорреляционных гистограмм, полученных при наличии указанных связей между нейронами. (Perkel et al., 1967b).

происходить большие изменения. Весьма важно рассчитать пределы, до которых такие изменения можно рассматривать только как результат воздействия стимула на данные нейроны. Любые добавочные отклонения,

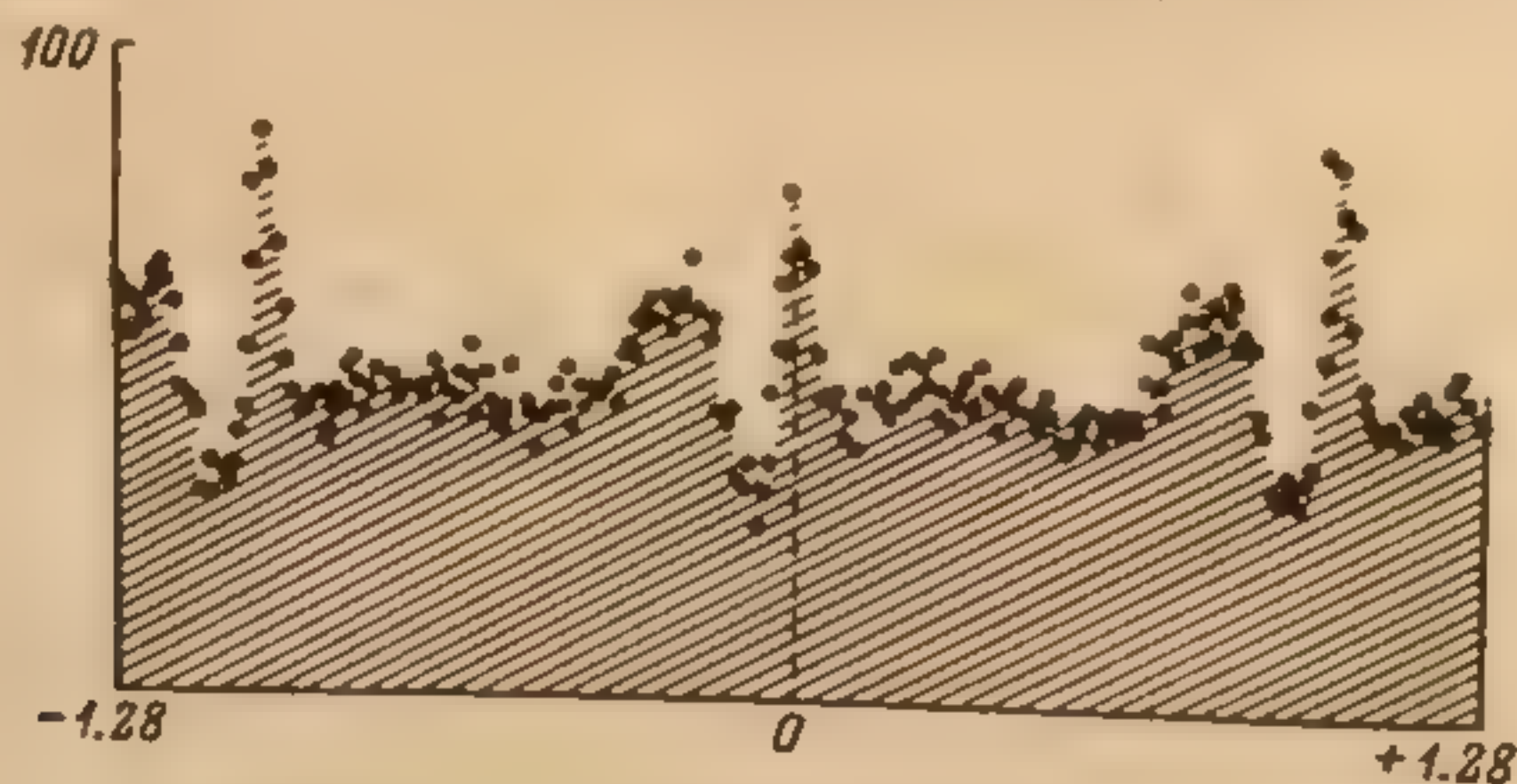


Рис. 12. Сравнение кросскорреляционной гистограммы (заштриховано) во время ритмической стимуляции с предсказанными данными (точки). Результаты указывают на то, что два нейрона (из кохлеарного ядра кошки) совершенно независимы, но имеют одинаковую чувствительность к стимулу. (Gerstein, 1971).

которые могут появляться на кросскорреляционных гистограммах, могут после этого рассматриваться как результат связей между исследуемыми нейронами или общих связей, поступающих к ним. Такое сравнение между действительной кросскорреляционной гистограммой для двух нейронов кохлеарного ядра кошки и рассчитанной прямым эффектом стимула показано на рис. 12. Действительные данные образуют гистограмму, обозначенную штриховкой, рассчитанные теоретически данные



указаны точками. Налицо точное совпадение (в пределах статистических флюктуаций) действительной гистограммы и рассчитанных эффектов стимуляции. Соответственно обозначениям диаграммы на рис. 10, это к А и от С к Б.

Описанные выше расчеты кросскорреляции полезны для определения синаптических связей между нейронами (при отсутствии возможности их прямого исследования) и являются, таким образом, ценным непрямым методом для исследования синаптической интеграции. Эти расчеты, однако, сложны и требуют большого вычислительного устройства. Выделение эффектов стимуляции затруднено; более того, подробные временные характеристики входной синаптической последовательности неизбежно теряются в результате самой природы производимых расчетов. Ввиду этого мы недавно применили более общий и более простой тип расчетов, позволяющий делать гораздо более обширные выводы относительно синаптического взаимодействия при условии одновременного наблюдения нескольких импульсных последовательностей и, в частности, при наличии периодической стимуляции (Gerstein, Perkel, 1969).

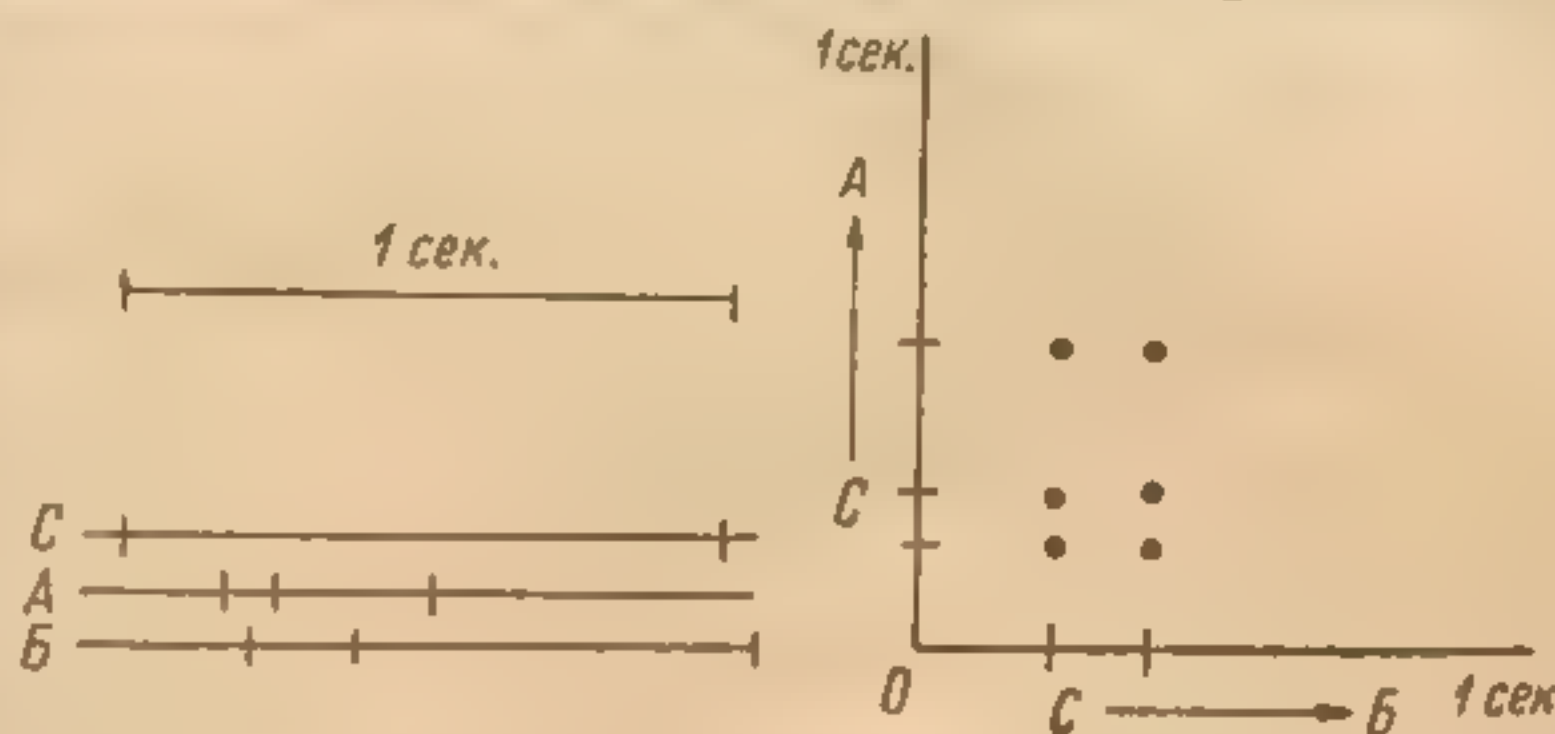


Рис. 13. Метод, использованный для построения совместной ПСТ диаграммы рассеивания по получаемым данным.

Объяснения в тексте.

Этот вид расчетов назван «совместная перистимульная диаграмма временного рассеивания»

(joint peri-stimulus-time scatter diagram), а способ, с помощью которого они производятся, показан на рис. 13. Слева на рисунке представлены односекундные отрезки типичных импульсных последовательностей двух нейронов, обозначенные А и В, а также отметка применения стимула, обозначенная через С. Для каждого такого секундного отрезка данных мы отмечаем моменты разряда нейрона А (относительно стимула) на оси СА диаграммы рассеивания и моменты (справа рисунка) разряда нейрона В на оси СВ. На пересечении линий всех соответствующих значений времени на диаграмме рассеивания ставятся точки. Таким образом, в общем на диаграмме появляется больше точек, чем было разрядов каждого нейрона. Если на диаграмму нанесены данные многих интернейронов после стимулов, точки постепенно заполняют все пространство. Если зависимость между разрядами двух нейронов вообще отсутствует и если стимул никоим образом не меняет вероятности их разряда, то точки на диаграмме рассеивания будут распределены совершенно равномерно и случайно. Если, однако, различные связи между исследуемыми нейронами или путями, следующими к ним, существуют, как это показано на рис. 10, то точки на диаграмме рассеивания будут скапливаться в некоторых областях, что будет приводить к неравномерному распределению.

Появление этих областей скопления точек на совместной перистимульной диаграмме рассеивания может быть использовано для идентификации типа синаптических связей между исследуемыми нейронами и, как это будет видно, для получения очень важной и подробной информации о временном течении входных синаптических последовательностей. Подобные диаграммы, полученные в модельных опытах на ЭВМ, представлены на рис. 14. Диаграмма рассеивания, обозначенная а, была получена,



когда два нейрона имели вход лишь от стимула, т. е. связи от *С* к *А* и от *С* к *В* на рис. 10. В результате проявились полосы повышенной плотности точек, параллельные осям диаграммы; расстояние от осей до этих полос представляет латентные периоды ответов двух нейронов на стимул, указанный толстыми черными линиями около начала. Если стимул вызывает торможение, а не возбуждение, будет наблюдаться соответствующая полоса уменьшенной плотности точек. Диаграмма рассеивания, обозначенная *б*, была получена, когда два нейрона имели вход от стимула, как и в первом случае, но, кроме того, еще и прямую возбуждающую связь между собой. Соответственно обозначениям, принятым на рис. 10, имелись

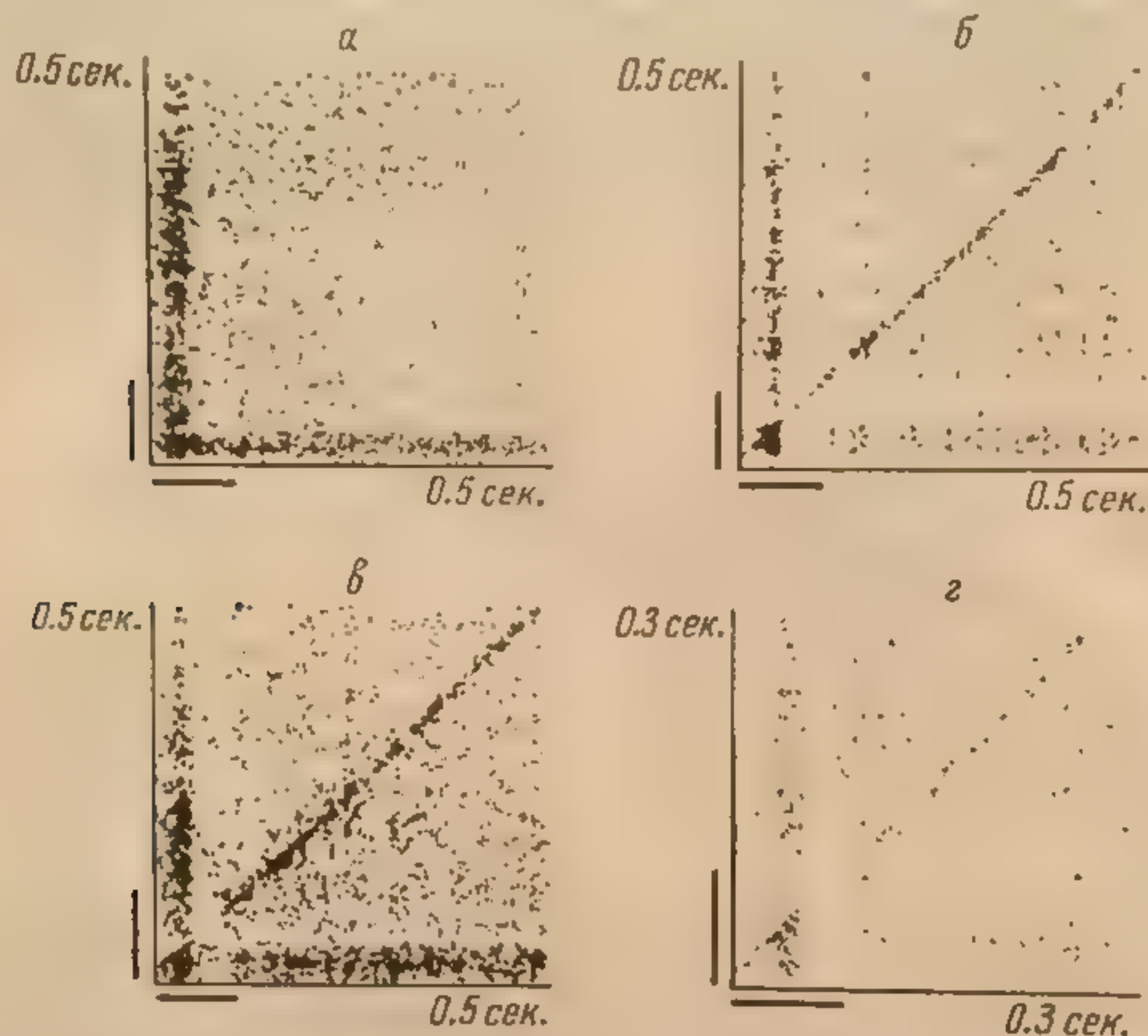


Рис. 14. Примеры совместных ПСТ диаграмм рассеивания при различных типах синаптических связей между исследуемыми нейронами. (Данные получены при моделировании на ЭВМ). (Gerstein, Perkel, 1969).

связи от *С* к *А*, от *С* к *В* и от *А* к *В* (или от *А* к *И*, а затем к *В*). Дополнительным результатом на диаграмме рассеивания является диагональная полоса повышенной плотности точек, что соответствует повышенной вероятности разрядов нейронов с коротким интервалом между этими разрядами. Следует отметить, что диагональная полоса примерно однородна по плотности по всей длине; это свидетельствует о том, что сила связи между двумя исследованными нейронами не изменяется со временем. Можно также отметить, как легко, в отличие от кросскорреляционной гистограммы, отличить эффекты прямого входа от стимула (вертикальные и горизонтальные полосы) от прямого взаимодействия или влияния общего входа (диагональные полосы).

Диаграмма рассеивания, обозначенная *в*, получена при наличии входов от стимулов и прямой возбуждающей связи между двумя нейронами, как и в предыдущем случае, но, кроме этого, прямая возбуждающая связь могла сама быть заторможена стимулом. Согласно обозначениям на рис. 10, добавляется путь от *С* к *И*. Дополнительным результатом на диаграмме рассеивания является следующее: диагональная полоса увеличенной плотности точек теперь уже не однородна и почти исчезает в течение второй половины действия стимула. Нейроны *А* и *В* продолжают

разрываются в это  
диаграммы рассеивания  
подробнее, как диаграммы  
образом. диаграммы  
стимулом взаимодействуют  
На кросскорреляционной  
полностью теряет  
Таким образом, для того чтобы с  
нейронами и путями  
непосредственно  
Рис. 15 содержит  
на двух парах ней



Рис. 15.  
слухового

Стимулы

ческом опыте. Звуковыми линиями вб  
ронов, представляе  
ную и слабую гор  
ветствует прямому  
мул вызывает раз  
Кроме того, па да  
и диффузная кон  
полосы вблизи на  
ственная) интерпр  
нейрона подверже  
имеют вход от об  
вход, который со  
непосредственно  
100 мсек. после  
Более сложную  
ной ПСТ диаграм  
наблюдается плот  
ствующие прямые  
дается также п  
начала, что, оче  
к обем клеткам  
узкая зона конне  
нали. Эта узкая  
исчезает. На  
Пут



разряжаться в это время, однако не совместно. Область начала этой диаграммы рассеивания увеличена на рисунке 2, для того чтобы показать подробнее, как диагональная полоса меняет свою плотность. Таким образом, диаграмма рассеивания дает четкие доказательства модуляции стимулом взаимодействия между нейронами или действия общего входа. На кросскорреляционной гистограмме, описанной ранее, эта информация полностью теряется.

Таким образом, мы можем использовать подобного рода информацию, для того чтобы сделать выводы о синаптических соединениях между нейронами и путях к ним в физиологическом эксперименте, где могут непосредственно наблюдаться лишь импульсные последовательности. Рис. 15 содержит совместные ПСТ диаграммы рассеивания, полученные на двух парах нейронов слуховой коры бодрствующей кошки в хроническом эксперименте.

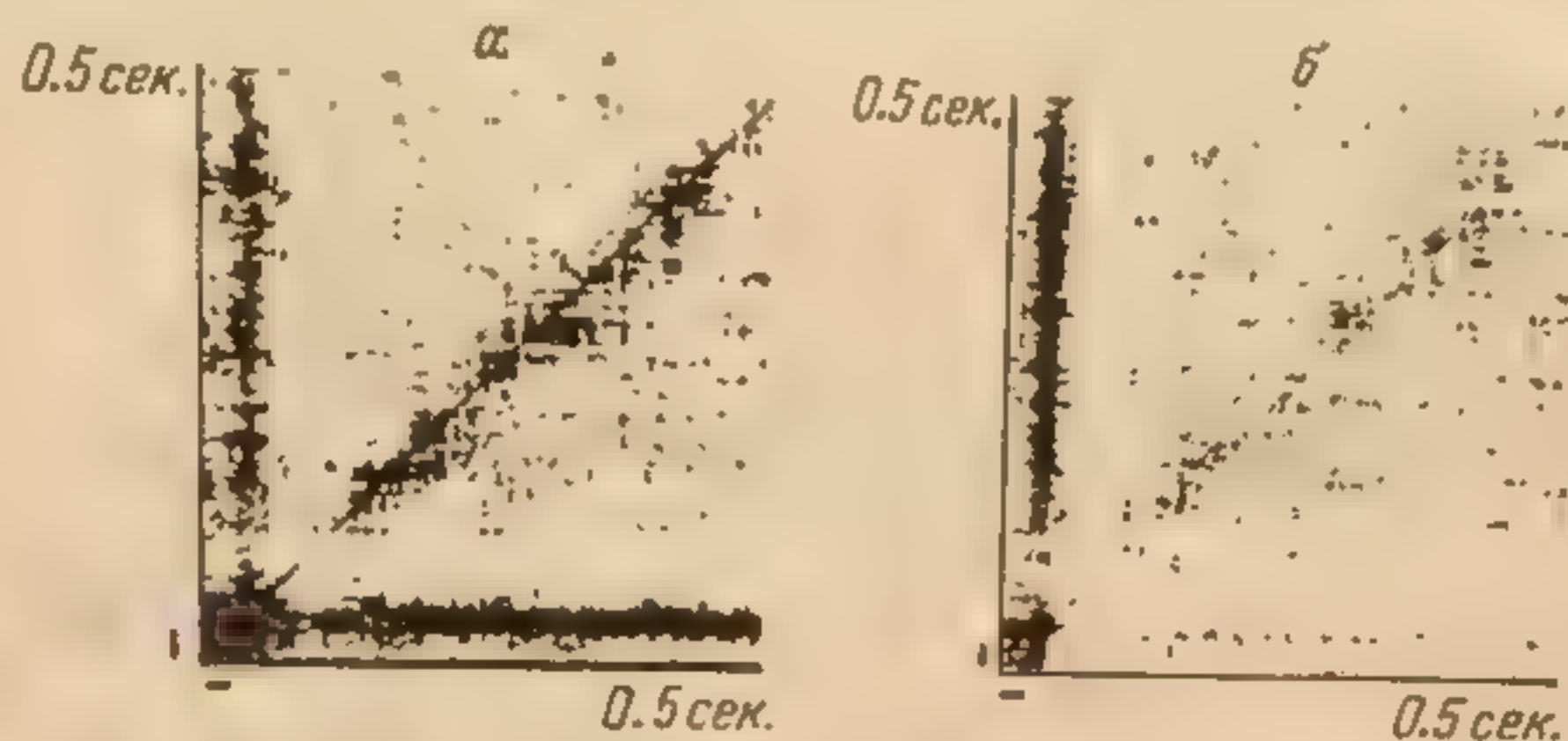


Рис. 15. Диаграммы рассеивания для двух пар нейронов слуховой коры бодрствующей кошки в хроническом эксперименте. (Gerstein, Perkel, 1969).

Стимулы указаны короткими черными линиями у начала координат.

ческом опыте. Звуковая стимуляция обозначена, как и ранее, двумя толстыми линиями вблизи начала каждой диаграммы. Данные от двух нейронов, представленные на диаграмме 15, б, образуют мощную вертикальную и слабую горизонтальную полосы плотности вдоль осей. Это соответствует прямому влиянию стимула на каждый из двух нейронов; стимул вызывает разряд одного нейрона намного эффективнее, чем другого. Кроме того, на данной диаграмме рассеивания обнаруживается широкая и диффузная концентрация точек вдоль диагонали с перерывом этой полосы вблизи начала. Наиболее вероятная (хотя не обязательно единственная) интерпретация этой диаграммы следующая: два исследуемых нейрона подвержены непосредственному влиянию стимула и, кроме того, имеют вход от общего источника, идущий к обеим клеткам. Этот общий вход, который состоит из одного или более нейронов, не подвергаемых непосредственному исследованию, сам тормозится на протяжении около 100 мсек. после применения стимула.

Более сложную ситуацию можно предположить на основании совместной ПСТ диаграммы рассеивания, показанной на рис. 15, а. Здесь вновь наблюдается плотная вертикальная и горизонтальная полосы, соответствующие прямым эффектам стимула на два исследуемых нейрона. Наблюдается также широкая диагональная полоса, прерванная в зоне вблизи начала, что, очевидно, соответствует модулируемому стимулом входу к обеим клеткам от общего источника. Наконец, наблюдается очень узкая зона концентрации точек, фактически образующая линию по диагонали. Эта узкая зона концентрации уменьшает свою плотность, но не исчезает в той области, где широкая диагональная полоса прерывается. Наиболее вероятная интерпретация этого следующая: помимо прямого пути для стимула и общего входа, на который этот стимул интенсивно



влияет, у данных нейронов имеется прямая синаптическая связь, которая в гораздо меньшей мере подвержена влиянию стимула. Таким образом, в данном случае одновременно действуют два синаптических механизма. Несмотря на то что они недоступны прямому наблюдению, их действие может быть установлено на основании наблюдения импульсных последовательностей двух исследуемых нейронов.

Как видно, совместные ПСТ диаграммы рассеивания могут быть использованы как не прямое средство качественного определения и приблизительных временных свойств синаптических связей исследуемых нейронов. Возможно ли получить более точные количественные показатели

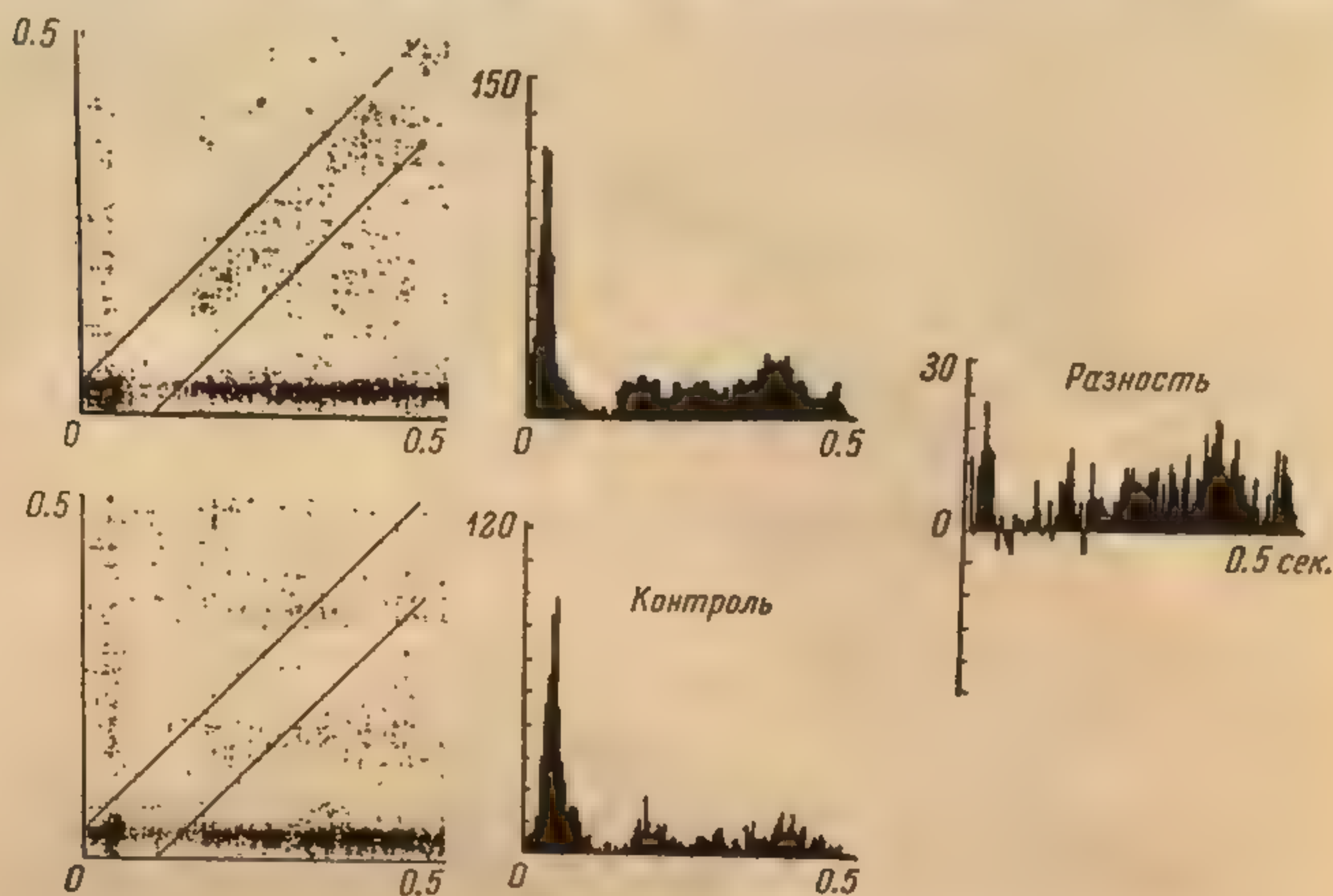


Рис. 16. Обработка данных по точкам внутри указанной диагональной зоны диаграммы рассеивания.

Объяснения в тексте.

действительных последовательностей синаптических процессов? Наиболее просто это можно выполнить при подсчете точек внутри определенных областей диаграмм рассеивания, как это показано на рис. 16, 17 и 18 для тех же двух пар кортикальных клеток, которые описаны на рис. 15. Для того чтобы описать этот метод, вначале надо ввести «контрольный подсчет» для совместной ПСТ диаграммы рассеивания. Это производится при помощи сдвига импульсной последовательности одного из нейронов точно на один интервал периодической стимуляции. Если диаграмма рассеивания теперь вновь рассчитывается по смещенным импульсным последовательностям, то все вертикальные и горизонтальные зоны, соответствующие прямому воздействию стимула на нейроны, будут сохранены. Все же диагональные области, связанные с прямыми синаптическими связями или входами от общего источника, будут устранены, несмотря на то что число точек на диаграмме останется таким же, как и для данных без смещения. Таким образом, «контроль» дает такую совместную ПСТ диаграмму рассеивания, которая наблюдалась бы, если бы исследуемые нейроны обладали теми же свойствами ответа на стимул, но были бы полностью независимы в своих разрядах.

Выберем теперь зону, которая включает в себе диагональную полосу повышенной плотности точек на диаграмме рассеивания, как это показано



Рис. 17. Обрабо



Рис. 18. Обрабо  
зоны диаграмм



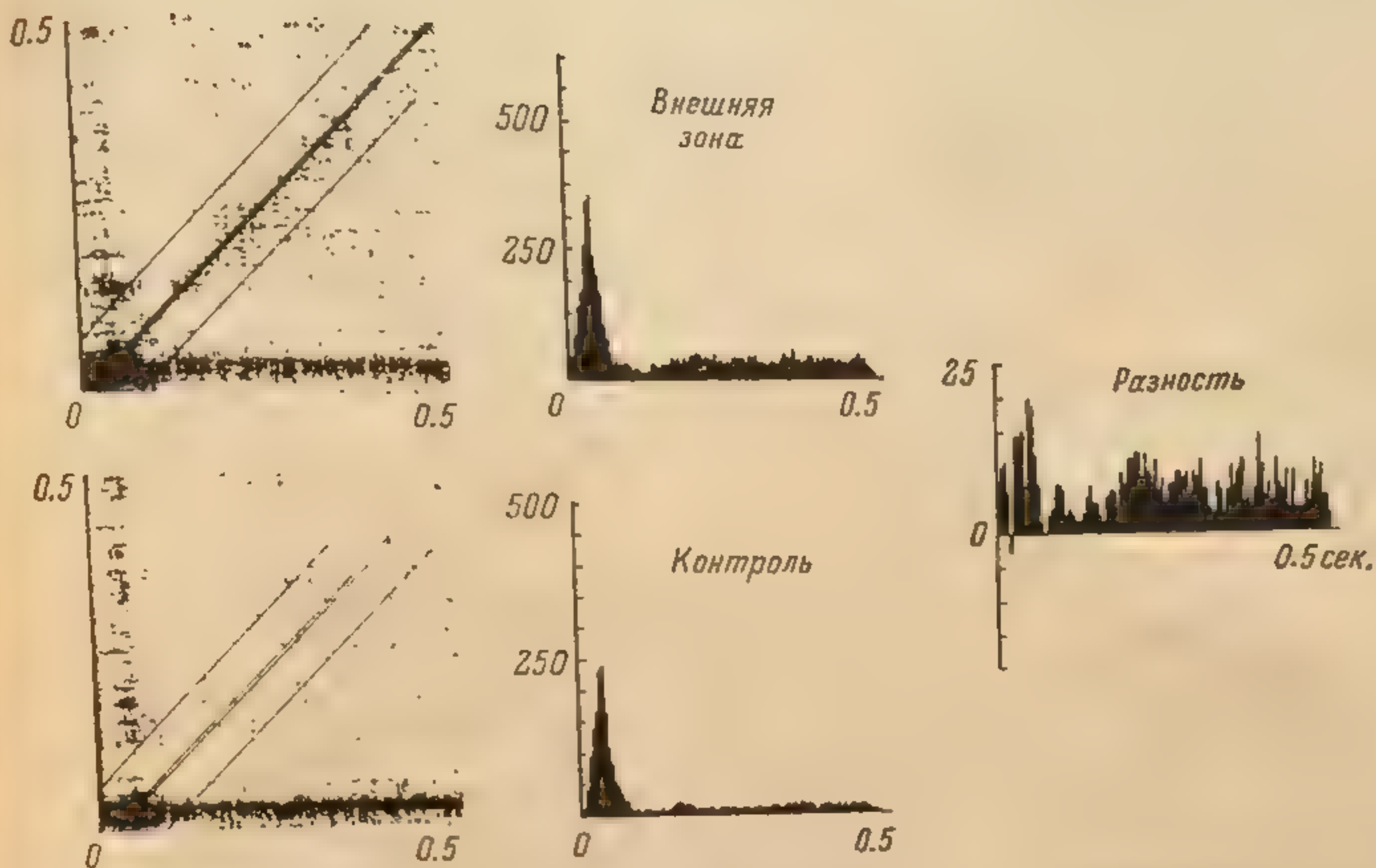


Рис. 17. Обработка данных по точкам внутри указанной внешней диагональной зоны диаграммы рассеивания.

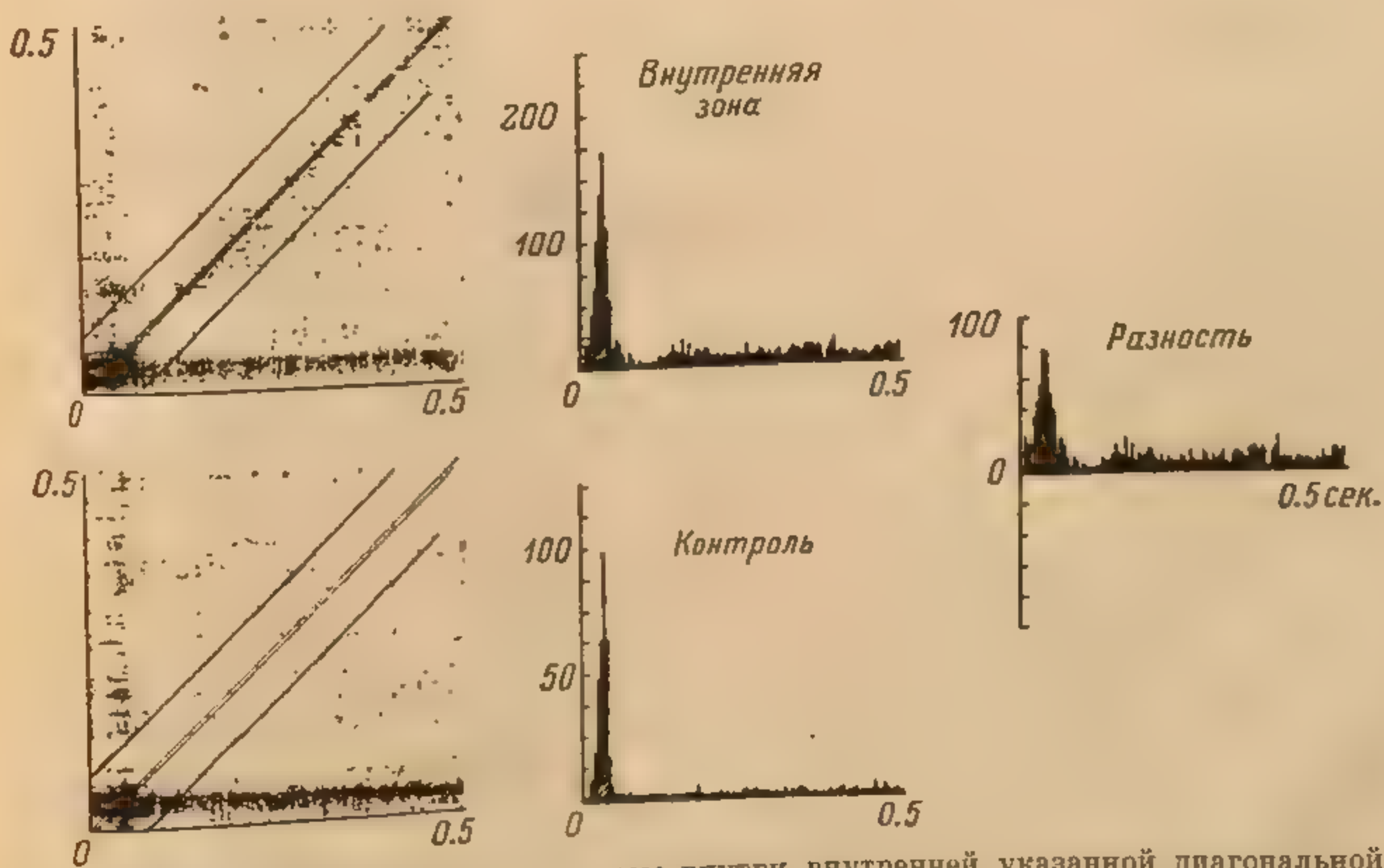


Рис. 18. Обработка данных по точкам внутри внутренней указанной диагональной зоны диаграммы рассеивания. (Сравните гистограммы-разности справа на рис. 16, 17 и 18).



на рис. 16 слева вверху. Выбор той же зоны показан и на контрольной диаграмме внизу слева. Теперь представим, что диагональная зона подразделена на малые области, ограниченные перпендикулярами к линиям границ, показанных на рис. 16. Каждая такая область содержит точки, практически равно удаленные от начала. Теперь подсчитаем число точек в каждой такой подзоне и представим результаты в виде гистограммы. По ординате ее отмечено число точек, а по абсциссе — время от стимула. Эта гистограмма представляет собой меру вероятности почти совпадающего разряда двух нейронов относительно стимула — аналогично тому, как ПСТ гистограмма отражает вероятность разряда одиночного нейрона относительно стимула. Заметьте, что этот прием сводит сложные свойства двумерной диаграммы рассеивания к простой одномерной гистограмме. Гистограмма, рассчитанная для действительных данных, показана на рис. 16 в центре вверху, а соответствующая гистограмма для «контрольной» диаграммы рассеивания — внизу; на ней представлены случайные точки, которые наблюдались бы в диагональной области, если бы нейроны были полностью независимы.

Число превышений и временное течение приблизительно совпадающих разрядов двух исследуемых нейронов сверх тех, которые вызывались стимулами, могут быть просто рассчитаны вычитанием «контрольной» гистограммы из «оригинальной». Такая гистограмма-разность показана справа на рис. 16. Временное течение входной последовательности синаптических процессов, вызывающих этот избыток совпадающих разрядов, должно быть пропорционально гистограмме-разности. Широкая диагональная полоса на диаграмме рассеивания трактовалась выше как результат действия общего синаптического входа к двум нейронам, модулируемым стимулом. Хотя в гистограмме разность имеет значительную дисперсию, она отчетливо показывает, что этот общий синаптический вход приходит к некоторому стабильному уровню, после того как он тормозится примерно на протяжении 100 мсек. после стимула. В то же время нет указаний на то, что этот синаптический вход каким-либо образом усиливается. Подобные данные не могут быть получены при простом рассматривании диаграммы рассеивания; подсчет количества точек дает более точные результаты.

Аналогичная серия операций показана на рис. 17. Исходная диаграмма рассеивания в этом случае имела как широкую, так и узкую диагональные полосы плотности. Были выбраны две диагональные зоны, отмеченные линиями на «оригинальной» и «контрольной» диаграммах рассеивания. Внешняя зона соответствует широкой полосе плотности. Результирующие гистограммы подсчитанных точек показаны в центре рис. 17, а окончательная гистограмма-разность — справа. Она снова представляет изменение во времени избыточных, близких к совпадению разрядов в широкой диагональной полосе. Временное течение синаптических процессов, вызывающих эти разряды, должно быть сходным. Видимо, этот синаптический вход имеет некоторый постоянный уровень, но слегка усиливается в течение стимула и тормозится в течение последующих 100 мсек. Таким образом, нейроны, образующие данный общий синаптический вход к исследуемым нейронам, подвержены несколько более сложному влиянию, чем в случае, показанном на рис. 16, где заметно только торможение.

На рис. 18 показаны те же операции для внутренней диагональной полосы «оригинальной» и «контрольной» диаграмм рассеивания. Гистограмма-разность в этом случае обнаруживает очень большое превышение избыточных, близких к совпадению разрядов в течение стимула. Таким образом, временное течение вызывающего это явление синаптического процесса сильно отличается от предыдущих случаев и включает мощное

усиление действия  
нальная на  
свидетельство  
нами. Судя по гис  
количество интер  
ликовать.  
Таким образом  
диаграммами рис

Т  
8,6 мин



Т  
5 мин.

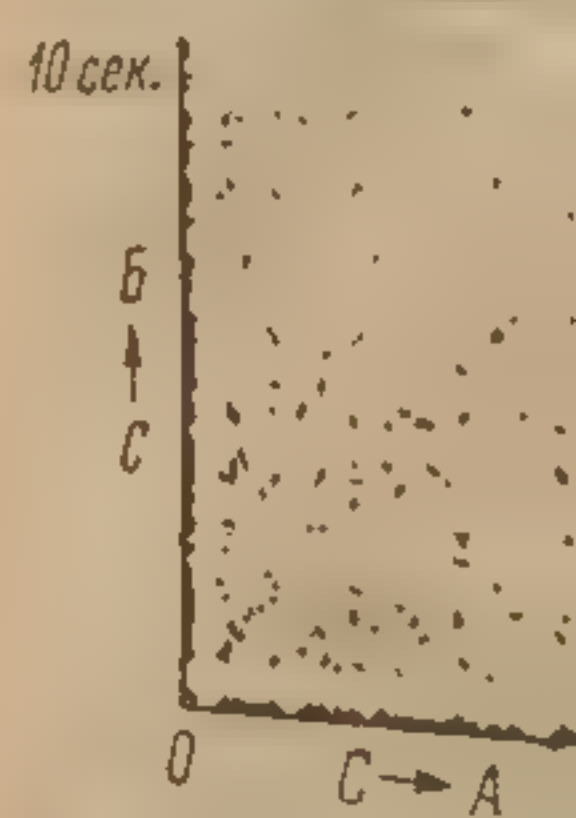


Рис. 19. Совместные при последовательное (Объяснение в тексте) спаренные стимулы которых получен низ синхронизацию. Эти

количественные в  
наблюдению синап  
18, свидетельству  
последовательност  
синаптические вх  
Описанный ви  
получает одно из  
ной пластичности  
представлены на  
нескольких нейр  
стимулы подавали  
следовательности,  
ционирования. На  
это раздражение с  
нейронов из разл  
в верхнем ряду при



усиление действия синаптического входа во время стимула. Узкая диагональная полоса на диаграмме рассеивания может рассматриваться как свидетельство прямой синаптической связи между исследуемыми нейронами. Судя по гистограмме-разности, этот путь должен включать некоторое количество интернейронов, поскольку стимул может интенсивно его модулировать.

Таким образом, путем выполнения некоторых простых операций над диаграммами рассеивания создается возможность сделать некоторые

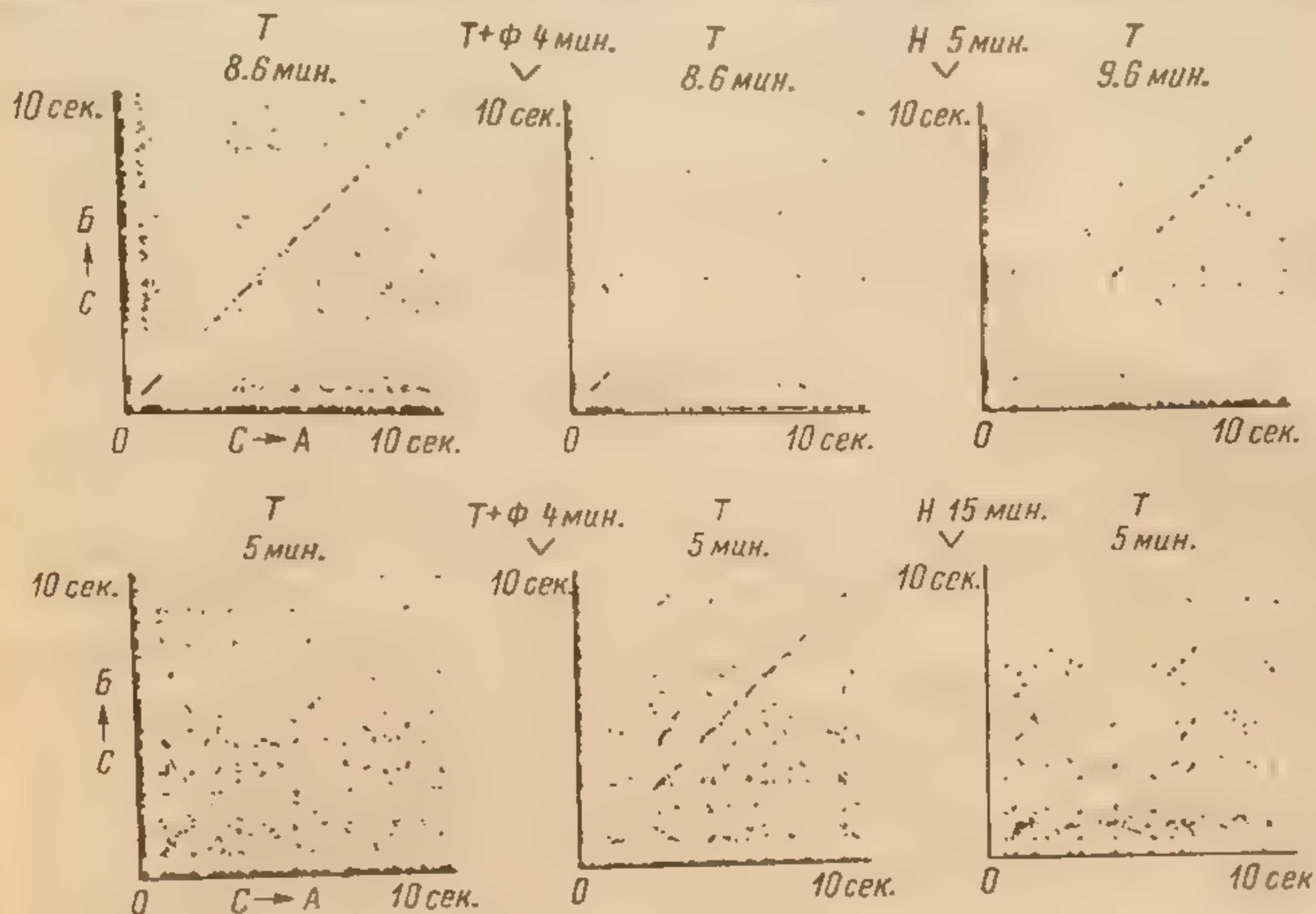


Рис. 19. Совместные ПСТ диаграммы рассеивания для двух пар нейронов аплизии при последовательности стимулов, сходной с классической схемой кондиционирования. (Объяснение в тексте). В паре нейронов, на которых получен *верхний ряд* диаграмм, спаренные стимулы вызывали тоническую десинхронизацию. В паре нейронов, на которых получен *нижний ряд* диаграмм, спаренные стимулы вызывали тоническую синхронизацию. Эти изменения исчезли спустя некоторое время. (Kristan, Gerstein, 1970).

количественные выводы об имеющих место, но недоступных прямому наблюдению синаптических процессах. Данные, показанные на рис. 17 и 18, свидетельствуют о наличии двух различных входных синаптических последовательностей, поступающих к исследуемым нейронам, и эти синаптические входы имеют различные временные свойства.

Описанный вид непрямого исследования синаптических процессов получает одно из наиболее интересных применений при изучении нейронной пластичности. Недавно полученные в нашей лаборатории данные представлены на рис. 19. Были получены одновременные отведения от нескольких нейронов плеврального ганглия аплизии. Электрические стимулы подавались на два различных нерва, входящих в ганглий, в последовательности, несколько сходной с классической техникой кондиционирования. Наносилось тестирующее раздражение на один нерв, либо это раздражение сочеталось с наносимым несколько позже на второй нерв «создающим фон» («priming») раздражением. Данные по двум парам нерв из различных опытов проиллюстрированы на рис. 19. Слева в верхнем ряду приведена диаграмма рассеивания при ответе лишь на те-



стирующий стимул. Видна плотная диагональная полоса увеличенной плотности точек как в области вблизи момента нанесения стимула, так и в удаленных областях. Средняя верхняя диаграмма получена на тех же двух нейронах при ответе на тот же тестирующий стимул после определенного периода нанесения спаренных — тестирующего и «создающего фон» — стимулов. Несмотря на то, что характер диагональной полосы вблизи момента нанесения стимула весьма напоминает предыдущий случай, в области, удаленной от начала, эта полоса практически исчезает. После пятиминутного перерыва в стимуляции диаграмма рассеивания возвращается к исходному виду. Таким образом, совместная тестирующая и «создающая фон» стимуляция уменьшает вероятность совпадения разрядов двух исследуемых нейронов в удаленный от стимула отрезок времени, не влияя на вероятность совпадения разрядов вблизи стимула. Синаптическое влияние, ответственное за этот процесс, видимо имеет фазный и тонический компоненты, в различной степени чувствительные к нанесению спаренных стимулов.

Обратный эксперимент показан на трех нижних диаграммах рассеивания на рис. 19. В этом случае парные стимулы увеличивают «тоническую» вероятность совпадения без какого-либо влияния на «фазную» вероятность вблизи момента стимуляции. Таким образом, синаптические влияния здесь также имеют два компонента, которые в различной мере чувствительны к спаренным стимулам; мы получаем возможность исследовать свойства этих синаптических потоков, которые невозможно подвергнуть прямому экспериментальному наблюдению.

\* \*  
\*

В данной статье обсуждались принципы, которые управляют трансформацией входных синаптических последовательностей в последовательности импульсов. Был дан обзор основных свойств пространственной и временной суммации на дендритах, что может быть непосредственно изучено в некоторых экспериментальных ситуациях. Однако в основной части опытов, в частности при использовании динамических и меняющихся во времени стимулов, трансформация не может наблюдаться непосредственно, поскольку синаптические потенциалы поступают с такой частотой, что сливаются друг с другом. Для таких случаев нами разработаны два не прямых метода, которые могут использоваться для изучения такой трансформации. Первый метод основан на модели дендрита с пространственно распределенными входами; с его помощью можно описать большую совокупность данных, исходя из относительно умеренных предположений. Следует, однако, отметить, что на любой модели, будь то в форме словесного описания, электронных схем, программ для ЭВМ или математических уравнений, однозначность не может быть строго доказана. Другой не прямой метод, основанный на обработке данных одновременного отведения импульсных последовательностей, позволяет сделать существенные выводы (причем основанные и на количественных данных) о синаптических процессах, которые сами по себе не могли быть непосредственно исследованы. Некоторая неоднозначность, однако, неизбежно связана и с такого рода подходом.

Несомненно, что при изучении свойств синаптической суммации по возможности следует пользоваться прямыми методами исследования. Столь же несомненно, что не прямые методы должны также получить свое место при исследованиях передачи и преобразования информации в нервной системе, — конечно, в тех случаях, когда учтены логические ограничения этих методов.

Burke R. — J.  
Eccles J. — T.  
Erulkar S. — B.  
Fernald R. —  
Gerstein G. —  
Rockefeller  
Gerstein G.  
Gerstein W.  
Kristan W.  
Kristan W., Se  
Moore G., Se  
10, 876.  
Perkel D., G  
Perkel D., G  
Segundo J., G  
1963, 40, 6



# ЛИТЕРАТУРА

- Burke R. — J. Neurophysiol., 1967, 30, 1114.
- Eccles J. — The Physiology of Synapses. Acad. Press, New York, 1964.
- Erulkar S., Butler R., Gerstein G. — J. Neurophysiol., 1968, 31, 537.
- Fernald R. — Biophys. J., 1971, 11, 323.
- Gerstein G. — In: The Neurosciences: Second Study Program, ed. F. O. Schmitt, Rockefeller University Press, New York, 1971, 648.
- Gerstein G., Butler R., Erulkar S. — J. Neurophysiol., 1968, 31, 526.
- Gerstein G., Perkel D. — Science, 1969, 164, 828.
- Kristan W. — J. Neurophysiol., 1971, 34, 321.
- Kristan W., Gerstein G. — Science, 1970, 169, 1336.
- Moore G., Segundo J., Perkel D., Levitan H. — Biophys. J., 1970, 10, 876.
- Perkel D., Gerstein G., Moore G. — Biophysical J., 1967a, 7, 391.
- Perkel D., Gerstein G., Moore G. — Biophys. J., 1967b, 7, 419.
- Segundo J., Moore G., Stensaas L., Bullock T. — J. Exp. Biol., 1963, 40, 643.



## РЕФЕРАТЫ

УДК 612.8.014.3

Ультраструктура синапсов. ПАПШАС ДЖ., ВАКСМАН С. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 7—30.

Работа представляет собой тщательный анализ имеющихся в мировой литературе данных о тонком строении синапсов нервной системы и нервно-мышечных соединений. В первой части рассматривается ультраструктура синапсов с химической передачей, для которых характерна четкая дифференциация пре- и постсинаптической части. Поскольку отличительной особенностью пресинапса является наличие в нем синаптических пузырьков, то обсуждается возможность их связи с квантовым выделением медиатора в синаптическую щель. Автор приводит все имеющиеся в литературе классификации терминалей в зависимости от величины синаптических пузырьков и плотности цитоплазматического матрикса. Обсуждается вопрос о роли пиноцитоза и различных инвагинаций в процессе возникновения синаптических пузырьков. Рассматриваются различного рода специализации пре- и постсинаптических частей, подробно анализируется характер и особенности распределения синаптических терминалей на постсинаптических структурах, обсуждается возможное участие аксоаксональных синапсов в создании пресинаптического торможения. Делается попытка связать различную функциональную роль синаптических терминалей с особенностями их морфологической структуры. Во второй части рассматривается тонкое строение электротонических синапсов, характерными особенностями ультраструктуры которых является отсутствие синаптической щели и симметричность области соприкосновения мембран. Автор указывает на важность применения в электронной микроскопии электронноплотных меченых веществ, что позволило выяснить природу каналов, обеспечивающих перемещение молекул между цитоплазмой контактирующих клеток. Внеклеточное применение красителей сделало возможным зрительно проследить их участие в цитоплазматических связях электротонических синапсов. Обсуждается роль и функциональное значение структур, принимающих участие в образовании химических и электротонических синапсов. Приводятся данные о существовании в нервной системе двойственного химически-электрического способа передачи. Илл. — 21, библи. — 228 назв.

УДК 612.816

Нервно-мышечная передача. ГИНСБОРГ Б. Л. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 31—55.

В работе дан критический обзор современных представлений о механизмах нервно-мышечной передачи. Автор обобщил результаты исследований разных научных школ, а также собственные данные и изложил их в виде стройной системы знаний о нервно-мышечной передаче. Наиболее подробно рассмотрены возможные ионные механизмы возникновения потенциалов концевых пластинок. При этом автор приводит результаты, полученные различными методами — введением меченых ионов, микроэлектродной техникой, микрофлуоресцентной аппликацией ацетилхолина, методом фиксации напряжения, — а также сочетанием этих методов. Большое внимание уделено также рассмотрению процесса освобождения медиатора из окончаний двигательных нервов. Приведены экспериментальное и теоретическое обоснование везикулярной гипотезы освобождения синаптического передатчика и указано на необходимость более убедительного количественного ее доказательства. Для наглядности и облегчения восприятия материала автор привлекает физические модели рассматриваемых процессов. Илл. — 18, табл. — 4, библи. — 42 назв.

228

УДК 612.73

Нервно-мышечная передача в гладких мышцах. ОРЛОВ Р. С. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 56—64.

В обзоре приведены данные, касающиеся морфологии нервно-мышечного соединения в гладких мышцах, что позволяет понять механизм выделения медиатора из нервных окончаний в этих структурах. Излагаются современные представления о механизмах генерации «миниатюрных» потенциалов в и постсинаптических потенциалах, а также приводится характеристика потенциалов действия в гладкомышечных клетках. Подчеркнуто, что — в отличие от других нервно-мышечных соединений — медиатор в гладкомышечных синапсах может высвобождаться не только в дискретных аксонных терминалях, но и по ходу аксонов. Илл. — 5, библи. — 15 назв.

УДК 612.89

Синаптическая передача в вегетативных ганглиях. СКОК В. И. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 65—83.

В обзоре подробно рассматривается комплекс вопросов, связанных с изучением физиологии синаптической передачи в симпатических ганглиях: структура и ход афферентных и эфферентных проводящих путей, скорости проведения импульса в пре- и постганглионарных волокнах, величины синаптических задержек в нейронах ганглия. Описаны строение синапсов, их расположение на нейронах синаптических ганглиев, количественные и качественные характеристики процесса выделения медиатора в вегетативном синапсе, влияние медиатора на постсинаптическую мембрану и процесс возникновения возбуждения в нервной клетке. Особое место в обзоре уделено конвергенции преганглионарных волокон на клетках ганглия и такому феномену, как медленные синаптические процессы. В заключительном разделе приведены данные, характеризующие естественную биоэлектрическую активность в синаптических ганглиях. Наряду с физиологией вегетативных ганглиев млекопитающих, освещены также вопросы физиологии этих образований у ряда других позвоночных и некоторых беспозвоночных. Илл. — 16, табл. — 2, библи. — 86 назв.

УДК 612.83.014.3

Природа и организация синаптических процессов в спинном мозге. КОСТЮК Н. Г. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 84—112.

Автор подробно характеризует ионные механизмы возникновения постсинаптических потенциалов в мотонейронах спинного мозга и закономерности выделения передатчика синаптическими окончаниями. Отдельный раздел обзора посвящен описанию современных представлений о механизмах пресинаптического торможения. Излагая концепцию о возбуждающих и тормозных нейронах, автор приводит не только физиологические критерии такого разделения, но и морфологические данные по этому вопросу, полученные в последние годы методом электронной микроскопии. В работе нашли отражение данные о роли аксоаксональных и аксодендритных связей спинальных нейронов, которые рассматриваются с точки зрения эффективности их синаптического действия. Илл. — 20, библи. — 76 назв.

УДК 612.8  
Внутриклеточная  
организация  
и функции  
синапсов  
«Наука»

Работа представляет собой  
исследование в области  
головного мозга  
и метаболитов  
в синапсах  
рассмотрены  
синаптические  
данные  
нейронов  
тормозных  
к генерации  
дритях). Д  
ческие хар  
ций в невр  
Особое ме  
механизма  
ции нейр  
Автор при  
внутриклет  
нов подтв  
тезу генеза

УДК 612.8

Фармакологи  
люсков. Г  
логия и ф  
дачи. 1973  
Л. 146—17

В обзоре  
гический  
механизма  
смагивае  
как вероя  
в централ  
Классифи  
ральных  
Aplysia и  
тилохлина  
ваг связь  
менениями  
цаемости  
рованы д  
нейронов  
их фарма  
затрагивае  
ской сина  
ного натр  
что АХ мо  
логический  
ные рецеп  
ния прои  
ионов. Ра  
мина (5-Н  
ронах ул  
активиров  
в нейрона  
улитки. С  
В- и С-ре  
В- и У-ре  
тов, позво  
на основа  
5-НТ в ре  
афферент  
можной р  
датчика в  
ронам цен  
Илл. — 20



УДК 612.82.014.3

Внутриклеточные исследования синаптической организации головного мозга млекопитающих. ПУРПУРА Д. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 113—115.

Работа представляет собой обзор основных исследований по синаптической организации головного мозга млекопитающих с применением методики внутриклеточного исследования потенциалов нервных клеток. Подробно рассмотрены закономерности формирования синаптических связей в онтогенезе. Обсуждается ряд функциональных особенностей нейронов незрелой коры (раннее развитие тормозных синаптических путей, способность к генерации и распространению пика в дендритах). Даются временные и электрографические характеристики синаптических реакций в незрелой и зрелой коре головного мозга. Особое место в обзоре занимает рассмотрение механизма, лежащего в основе синхронизации нейрональной активности в таламусе. Автор приходит к заключению, что данные внутриклеточного изучения корковых нейронов подтверждают постсинаптическую гипотезу генеза ЭЭГ. Илл. — 22, библ. — 168 назв.

УДК 612.829.014.3 : 615-092

Фармакология синаптической передачи у моллюсков. ГЕРШЕНФЕЛЬД Х. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 146—176.

В обзоре приведен детальный нейрофизиологический и нейрофармакологический анализ механизма химической передачи. Автор рассматривает доказательства роли ацетилхолина как вероятного синаптического передатчика в центральной нервной системе моллюсков. Классифицируя ответы нейронов центральных нервных ганглиев моллюсков *Aplysia* и *Helix pomatia* на воздействие ацетилхолина (Н- и D-ответы), автор показывает связь ответов определенного типа с изменениями соответствующей ионной проницаемости мембраны. Подробно проанализированы двухфазные синаптические ответы нейронов (Н-Н- и D-Н-ответы) и освещены их фармакологические свойства. В обзоре затрагиваются также проблема холинергической синаптической активации электрогенного натриевого насоса. Делается вывод, что АХ может оказывать различные фармакологические воздействия, активируя различные рецепторы и определенным образом изменяя проницаемость мембраны для основных ионов. Рассмотрена роль 5-гидрокситриптамина (5-НТ) в синаптической передаче в нейронах улитки. Показано, что 5-НТ может активировать различные типы рецепторов в нейронах центральных нервных ганглиев улитки. Описаны 3 вида рецепторов — А-, В- и С-рецепторы (в литературе экспериментально описаны также  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -рецепторы). На основании экспериментов, позволяющих биохимически определить наличие 5-НТ в ганглиях улитки, а также на основании экспериментов по выделению 5-НТ в результате электрической стимуляции афферентных нервов делается вывод о возможной роли 5-НТ как синаптического передатчика возбуждения к специфическим нейронам центральных нервных ганглиев улитки. Илл. — 20, табл. — 4, библ. 127 назв.

УДК 612.83.014.3 : 615-092

Фармакология синаптической передачи в спинном мозге. РАЙОЛД Р. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 177—207.

Работа представляет обзор данных, касающихся влияния ряда физиологически активных химических веществ на основные механизмы передачи нервного импульса. Кратко изложена история вопроса о химических синаптических передатчиках в различных отделах центральной и периферической нервной систем, а также в нервно-мышечном соединении. Показано, что достижение значительных результатов в нейрофармакологии обусловлено методическим прогрессом — использованием микроэлектрофоретической аппликации диссоциирующих веществ в околоклеточную среду, специфических гистохимических методов определения аминов и некоторых ферментов внутри нервной клетки и в ее терминалях. Детально освещена нейрофармакология различных «кандидатов» в передатчики (ацетилхолин, норадренин, 5-гидрокситриптамиин, глицин, гамма-аминомасляная кислота, глутаминовая кислота) и показано их действие на различные популяции нейронов ЦНС. Приведены данные о локализации этих веществ в нервных элементах спинного мозга. Подробно анализируются последовательные этапы синаптического взаимодействия клеток: синтез, хранение и освобождение передатчика, диффузия передатчика к рецептору; рассмотрены теория захвата рецептора и теория скорости взаимодействия, ионные механизмы динамики постсинаптических процессов, процессы, принимающие участие в удалении медиатора из синаптической щели. В обзоре рассматриваются также химические процессы, связанные с пресинаптическим торможением. Илл. — 18, табл. — 2, библ. — 128 назв.

УДК 612.8.014.3 : 519.24 : 53.072.13

Пространственная и временная синаптическая суммация: прямые и непрямые наблюдения. ГЕРСТЕЙН Дж. Л. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. 1973. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 208—217.

В статье обсуждаются принципы, управляющие трансформацией входных синаптических последовательностей в последовательности импульсов на выходе нейронов, дан обзор основных свойств пространственной и временной суммации при учете геометрии нейрона. Рассматриваются не прямые методы анализа трансформации входных потоков в выходные, применимые в тех случаях, когда непосредственное наблюдение синаптической суммации невозможно. Один из методов основан на использовании модели нейрона с пространственно распределенными входами и позволяет на основании характеристик выходного потока сделать предположения о временной и пространственной динамике входных синаптических событий. Другой метод, основанный на анализе взаимозависимости импульсных последовательностей, регистрируемых от нескольких нейронов, дает возможность предположительно установить характер связи между этими нейронами и временные характеристики синаптических процессов, развивающихся в них. Недостатком подобных методов является то, что выводы, получаемые при их помощи, неоднозначны, как в любом модельном эксперименте. Однако, если учтены логические ограничения этих методов, они могут найти широкое применение в нейрофизиологических исследованиях. Илл. — 19, библиография — 13 назв.



## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие . . . . .	5
Ультраструктура синапсов. <i>Дж. Паппас, С. Ваксман</i> . . . . .	7
Нервно-мышечная передача. <i>Б. Л. Гинсбург</i> . . . . .	31
Нервно-мышечная передача в гладких мышцах. <i>Р. С. Орлов</i> . . . . .	56
Синаптическая передача в вегетативных ганглиях. <i>В. И. Скок</i> . . . . .	65
Природа и организация синаптических процессов в спинном мозге. <i>П. Г. Костюк</i> . . . . .	84
Внутриклеточные исследования синаптической организации головного мозга млекопитающих. <i>Д. Пурпура</i> . . . . .	113
Фармакология синаптической передачи у моллюсков. <i>Х. М. Гершенфельд</i> . . . . .	146
Фармакология синаптической передачи в спинном мозге. <i>Р. В. Райолл</i> . . . . .	177
Пространственная и временная синаптическая суммация: прямые и не прямые наблюдения. <i>Дж. Л. Герстейн</i> . . . . .	208
Рефераты . . . . .	228



Физиология и фармакология  
синаптической передачи

Материалы Международного семинара ИБРО ЮНЕСКО  
Киев, 11—23 мая 1970 г.

Утверждено к печати  
Научным советом по комплексным проблемам  
физиологии человека и животных  
Академии наук СССР

Редактор издательства В. П. Лебедев  
Художник Д. С. Данилов  
Технический редактор Е. Н. Мурашкина  
Корректоры Л. Б. Наместникова  
и Т. Б. Синельникова

Сдано в набор 2/IV 1973 г. Подписано к печати  
11/VI 1973 г. Формат бумаги  $70 \times 108^{1/16}$ . Бумага  
№ 2. Печ. л.  $14\frac{1}{2} + 1^8$ , печ. л. вкл. = 22,22 усл. печ. л.  
Уч.-изд. л. 23,34. Изд. № 5020. Тип. зак. № 169  
Тираж 1800. М-07417. Цена 2 р. 68 к.

Ленинградское отделение издательства «Наука»  
199164, Ленинград, Менделеевская линия, д. 1

1-я тип. издательства «Наука».  
199034, Ленинград, 9 линия, д. 12



## ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

*В магазинах конторы «Академкнига»*

*имеются в наличии книги:*

Изучение высшей нервной деятельности здорового и больного ребенка. (Гр. Ист. выпш. нервн. деят., т. 8). 1961. 135 стр. Цена 85 коп.

Кольцова М. М. Обобщение как функция мозга. 1967. 182 стр. Цена 80 к.

Кратин Ю. Г. Электрические реакции мозга на тормозные сигналы. 1967. 258 стр. Цена 1 р. 70 к.

Майоров В. Н. Морфология реактивных состояний вегетативного межнейронного синапса. Прижизненные экспериментальные исследования. 1969. 152 стр. Цена 1 р. 09 к.

Механизмы вызванных потенциалов головного мозга. 1971. 173 стр. Цена 1 р. 48 к.

Митюшов М. И. Функции больших полушарий головного мозга и уровень сахара крови. 1964. 212 стр. Цена 1 р. 10 к.

Морфология путей и связей центральной нервной системы. Сб. статей. 1965. 146 стр. с илл. Цена 1 р. 14 к.

Орбели Л. А. Избранные труды. В 5 томах.

Т. 1. Вопросы эволюционной физиологии. 1961. 456 стр. Цена 2 р. 85 к.

Т. 2. Адаптационно-трофическая функция нервной системы. 1962. Цена 3 р. 90 к.

Т. 3. Вопросы высшей нервной деятельности и ее развития. 1964. 480 стр. Цена 3 р. 08 к.

Т. 4. Вопросы общей физиологии и патофизиологии. 1966. 299 стр. Цена 1 р. 90 к.

Т. 5. Статьи и выступления. 1968. 320 стр. Цена 2 р. 23 к.

Черниговский В. Н. Нейро-физиологический анализ кортико-висцеральной рефлекторной дуги. (Представительство внутренних органов в коре головного мозга). 1967. 110 стр. Цена 51 к.

ЗАКАЗЫ ПРОСИМ ПРИСЫЛАТЬ ПО АДРЕСУ:

117463, Москва. Мичуринский пр., 12.

Магазин «Книга — почтой» Центральной конторы «Академкнига»

197110, Ленинград. Петрозаводская ул., 7.

Магазин «Книга — почтой» Северо-Западной конторы «Академкнига»



ребенка.

82 стр.

сигналы.

тивного  
ования.

73 стр.

и уро-

статей.

85 к.

Цена

80 стр.

Цена

ко-вие-  
в коре

»

га»



Pp. 68r.



# STATIONERY